

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP2004/015245

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

12.11.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年10月17日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-357143  
[ST. 10/C]: [JP2003-357143]

出 願 人  
Applicant(s): 日本化薬株式会社

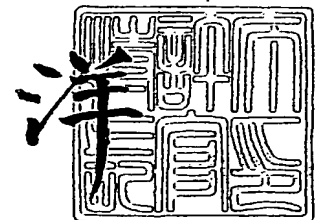
REC'D 09 DEC 2004	
WIPO	PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月10日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3081789

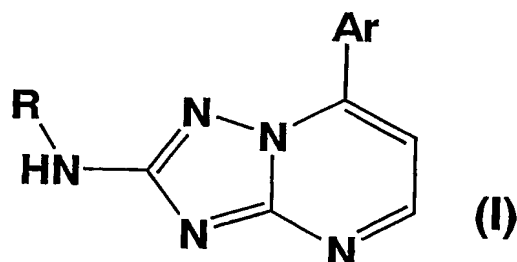
【書類名】 特許願  
【整理番号】 NKM1912  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/519  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県南埼玉郡白岡町小久喜 6 7 5 - 1 - B - 6 0 1  
    【氏名】 倉持 浩  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市中央区上落合 6 - 1 0 - 2 1  
    【氏名】 増田 亮  
【発明者】  
    【住所又は居所】 群馬県前橋市川曲町 2 2 - 1 5  
    【氏名】 清水 和久  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県川崎市麻生区百合丘 2 - 1 1 - 6 - 1 0 6  
    【氏名】 豊田 恵利子  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市大宮区北袋町 2 - 3 3 6  
    【氏名】 徳中 一寛  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000004086  
    【氏名又は名称】 日本化薬株式会社  
    【代表者】 島田 紘一郎  
    【電話番号】 03-3237-5234  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 010319  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



〔式中、Arは置換基を有していてもよいフェニル基または1個のヘテロ原子を含有し置換基を有していてもよい5～6員の芳香族複素環基を示し、Rは、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、(C1～C6)アルコキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5～6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる置換基で置換されていてもよい(C1～C6)アルキル基、置換基で置換されていてもよい(C2～C7)アルコキシカルボニル基、同一若しくは異なった1～3個の置換基を有していてもよい(C1～C13)脂肪族アシル基、N末が保護されていてもよいアミノ酸基または同一若しくは異なった1～3個の置換基を有していてもよい3～7員の環状アシル基を示す〕で表される置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体、あるいはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項 2】

一般式 (I) の Ar が、ハロゲン基、水酸基、(C1～C6)アルキル基、シアノ基、ニトロ基、(C1～C6)アルコキシ基、ベンジルオキシ基、アミノ基、(C1～C7)アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群 (A) より選ばれる同一若しくは異なった1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基、またはN、OおよびSから独立して選択される1個のヘテロ原子を含有し置換基群 (A) より選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環基であり、Rが、ハロゲン基、水酸基、(C1～C6)アルコキシ基、フェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5～6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい(C1～C6)アルキル基；  
 フェニル基、メトキシフェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5～6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい(C2～C7)アルコキシカルボニル基；  
 ハロゲン基、水酸基、オキシ基、(C1～C6)アルコキシ基、(C1～C7)アシル基、(C1～C7)アシルオキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、ニトロ基、(C1～C6)アルキルスルファニル基、ベンジルスルファニル基、アリールスルファニル基、(C1～C6)アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、(C1～C6)アルコキシカルボニル基、アミノ基、(C1～C6)アルキルアミノ基、ジ(C1～C6)アルキルアミノ基、(C1～C7)アシルアミノ基、(C1～C6)アルコキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、フェニル基 } 当該フェニル基は、ハロゲン基、(C1～C6)アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C1～C6)アルコキシ基、ベンジルオキシ基、アミノ基、ジ(C1～C6)アルキルアミノ基からなる置換基群から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい、またはN、OおよびSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有し1～3個の(C1～C6)アルキル基で置換されていてもよい5～6員の飽和若しくは不飽和複素環、からなる置換基群から選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基を

有していてもよい (C1~C13) 脂肪族アシル基;

N末が保護されていてもよい  $\alpha$ -アミノ酸基;

Z-CO- {Zは, (C1~C6) アルキル基, ハロゲン基, 水酸基, オキシ基, トリフルオロメチル基, シアノ基, ニトロ基, (C1~C6) アルコキシ基, ベンジルオキシ基, (C1~C6) アルキルスルファニル基, (C1~C6) アルコキシカルボニル基, アミノ基, ジ (C1~C6) アルキルアミノ基, (C1~C7) アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群 (B) より選ばれる同一若しくは異なった1~3個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基またはN, OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有し置換基群 (B) より選ばれる同一若しくは異なった1~3個の置換基で置換されていてもよい5~6員の飽和若しくは不飽和複素環基を示す} で表される環状アシル基;

である請求項1記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

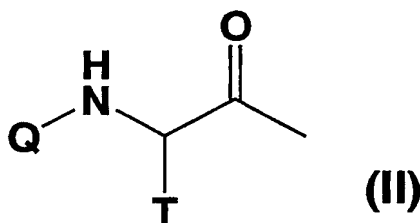
#### 【請求項3】

一般式 (I) のArが, フルオロ基, クロロ基, 水酸基, メトキシ基, エトキシ基, イソプロポキシ基, アミノ基, アセチルアミノ基, プロピオニルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群から選ばれる同一または異なった1~3個の置換基を有していてもよいフェニル基, 無置換のチオフエン-2-イル基または無置換のチオフエン-3-イル基であり,

Rが, (C1~C6) アルキルスルファニル基, アリールスルファニル基, (C1~C6) アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基からなる置換基群から選ばれる1個の置換基を有していてもよい (C2~C4) 脂肪族アシル基;

または式 (II)

#### 【化2】



[Tは水素原子, メチル基, エチル基, プロピル基またはイソプロピル基を示し, Qは水素原子, (C1~C7) アシル基または (C1~C6) アルコキシカルボニル基を示す] で表される  $\alpha$ -アミノ酸基;

である請求項2記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

#### 【請求項4】

一般式 (I) のArが, 3-メトキシフェニル基, 4-メトキシフェニル基若しくはチオフエン-2-イル基であり,

Rが, 3-メタンスルホニルプロピオニル基, 3-ベンゼンスルホニルプロピオニル基, 2-アミノプロピオニル基, 2-アミノブチリル基, 2-アミノ-3-メチルブチリル基, 2-アセチルアミノプロピオニル基, 2-アセチルアミノ-3-メチルブチリル基, 2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノプロピオニル基若しくは2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3-メチルブチリル基である請求項3記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

#### 【請求項5】

Rが, (S)-2-アミノプロピオニル基, (S)-2-アミノブチリル基, (S)-2-

ーアミノー3-メチルブチリル基, (S)-2-アセチルアミノプロピオニル基, (S)-2-アセチルアミノー3-メチルブチリル基, (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピオニル基若しくは(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノー3-メチルブチリル基である請求項4記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項6】

一般式(I)で表される置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体が3-ベンゼンスルホニル-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)プロピオンアミド, 3-ベンゼンスルホニル-N-[7-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル]プロピオンアミド, (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ブチルアミド, (S)-2-アミノ-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ブチルアミド, 若しくは(S)-2-アミノ-3-メチル-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ブチルアミドである請求項1記載の医薬。

【請求項7】

請求項1~6のいずれか1項に記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする抗原提示阻害剤。

【請求項8】

請求項1~6のいずれか1項に記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤あるいは免疫寛容誘導剤。

【請求項9】

請求項1~6のいずれか1項に記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする移植拒絶反応あるいは移植片対宿主反応病の治療剤または予防剤。

【請求項10】

請求項1~6のいずれか1項に記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする自己免疫疾患の治療剤または予防剤。

【請求項11】

請求項1~6のいずれか1項に記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする関節リウマチ, 多発性硬化症, 全身性エリテマトーデス, 円板状エリテマトーデス, シェーグレン症候群, クロウン病, 潰瘍性大腸炎, 特発性血小板減少症, 再生不良性貧血, 自己免疫性肝炎, インスリン依存性糖尿病, 重症筋無力症, 多発性筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, 強直性脊椎炎, または慢性甲状腺炎の治療剤または予防剤。

【請求項12】

請求項1~6のいずれか1項に記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とするアレルギー性疾患の治療剤または予防剤。

【請求項13】

請求項1~6のいずれか1項に記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とするアトピー性皮膚疾患, 花粉症, 接触性過敏症, 喘息, 乾癬, あるいはアナフィラキシーの治療剤また

は予防剤。

【請求項 14】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする炎症性疾患の治療剤または予防剤。

【請求項 15】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とするベーチェット病, 多発動脈炎, サルコイドーシス, 糸球体腎炎, ネフローゼ症候群, 難治性血管炎, あるいはウェゲナー症候群の治療剤または予防剤。

【請求項 16】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする細胞増殖抑制剤抗悪性腫瘍剤。

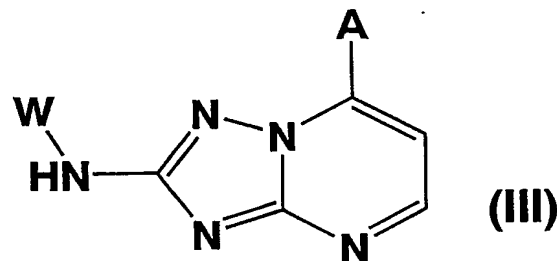
【請求項 17】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする抗悪性腫瘍剤。

【請求項 18】

一般式 (III)

【化 3】



〔式中, A はハロゲン基, 水酸基, (C1～C6) アルキル基, シアノ基, ニトロ基, (C1～C6) アルコキシ基, ベンジルオキシ基, アミノ基, (C1～C7) アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群 (A) より選ばれる同一若しくは異なった 1～3 個の基で置換されているフェニル基, または 1 個のヘテロ原子を含有し置換基群 (A) より選ばれる同一若しくは異なった 1～3 個の置換基で置換されている 5～6 員の芳香族複素環基であり,

W は, ハロゲン基, 水酸基, (C1～C6) アルコキシ基, フェニル基および 1 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる 1 個の置換基で置換されている (C1～C6) アルキル基;

フェニル基, メトキシフェニル基および 1 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる 1 個の置換基で置換されている (C2～C7) アルコキシカルボニル基;

ハロゲン基, 水酸基, オキシ基, (C1～C6) アルコキシ基, (C1～C7) アシル基, (C1～C7) アシルオキシ基, トリフルオロメチル基, トリフルオロメトキシ基, シアノ基, ニトロ基, (C1～C6) アルキルスルファニル基, ベンジルスルファニル基, アリールスルファニル基, (C1～C6) アルキルスルホニル基, アリールスルホニル基, (C1～C6) アルコキシカルボニル基, アミノ基, (C1～C6) アルキルアミノ基, ジ (C1～C6) アルキルアミノ基, (C1～C7) アシルアミノ基, (C1～C6) アルコキシカルボニルアミノ基, ベンジルオキシカルボニルアミノ基, フェニル基 (当該フェニル基は, ハロゲン基, (C1～C6) アルキル基, トリフルオロメチル基, シア

ノ基, ニトロ基, (C1~C6) アルコキシ基, ベンジルオキシ基, アミノ基, ジ(C1~C6) アルキルアミノ基からなる置換基群から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい, またはN, OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有し1~3個の(C1~C6) アルキル基で置換されていてもよい5~6員の飽和若しくは不飽和複素環, からなる置換基群から選ばれる同一または異なった1~3個の置換基を有していてもよい(C1~C13) 脂肪族アシル基;

N末が保護されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸基;

Z-CO- {Zは, (C1~C6) アルキル基, ハロゲン基, 水酸基, オキシ基, トリフルオロメチル基, シアノ基, ニトロ基, (C1~C6) アルコキシ基, ベンジルオキシ基, (C1~C6) アルキルスルファニル基, (C1~C6) アルコキシカルボニル基, アミノ基, ジ(C1~C6) アルキルアミノ基, (C1~C7) アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群(B)より選ばれる同一若しくは異なった1~3個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基またはN, OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有し置換基群(B)より選ばれる同一若しくは異なった1~3個の置換基で置換されていてもよい5~6員の飽和若しくは不飽和複素環基を示す}で表される環状アシル基;

を示す]で表される置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩。

【請求項19】

置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリミジン誘導体が, 3-ベンゼンスルホニル-N-(7-チオフエン-2-イル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリミジン-2-イル) プロピオンアミド, 3-ベンゼンスルホニル-N-[7-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリミジン-2-イル] プロピオンアミド, (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-N-(7-チオフエン-2-イル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリミジン-2-イル) ブチルアミド, (S)-2-アミノ-N-(7-チオフエン-2-イル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリミジン-2-イル) ブチルアミド若しくは(S)-2-アミノ-3-メチル-N-(7-チオフエン-2-イル-[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリミジン-2-イル) ブチルアミド, またはその医薬上許容される塩。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】置換 2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体及びその用途

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、免疫抑制剤または免疫寛容誘導剤に関する。特に本発明は、免疫抑制剤として、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、組織炎症を伴う疾患、臓器移植若しくは骨髄移植の拒絶反応または移植片対宿主反応に対する治療または予防のために用いることができる置換 2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体を含む医薬に関する。また、免疫寛容誘導剤として、移植患者に移植臓器または移植骨髄を生ずるために用いることができる置換 2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体を含む医薬に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

現在、免疫抑制剤、例えばステロイド剤、シクロスポリン A、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビン、デオキシスバガリン等が、移植拒絶反応、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、及び各種自己免疫疾患等の治療や予防のために使用されている。

## 【0003】

古くから抗炎症剤として使用されているステロイド剤は、近年大量投与によりマクロファージ及びリンパ球に作用して免疫抑制作用を発揮することが知られるようになった。

## 【0004】

シクロスポリン A とタクロリムスは、リンパ球の調節因子であるサイトカインの産生を抑制することで免疫抑制作用を発揮する。シクロスポリン A は、腎移植・肝移植・骨髄移植・心移植拒絶反応の抑制、ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群に対して投与されている。タクロリムスは、より強力なサイトカイン産生抑制剤として、腎移植・肝移植・骨髄移植・心移植拒絶反応の抑制、アトピー性皮膚炎、重症筋無力症に対して投与されている。

## 【0005】

ミコフェノール酸モフェチル及びミゾリビンは、リンパ球の核酸代謝拮抗作用により免疫抑制作用を発揮する。ミコフェノール酸モフェチルは腎移植拒絶反応の抑制に、ミゾリビンは腎移植拒絶反応の抑制、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、慢性関節リウマチに用いられている。

## 【0006】

デオキシスバガリンは、抗体産生及びリンパ球の機能を阻害することで免疫抑制作用を発揮し、腎移植後の拒絶反応の治療に用いられている。

## 【0007】

免疫抑制剤は、上記の適応疾患以外の自己免疫疾患に対しても有効であり、例えば、シクロスポリン A では適応疾患以外に、アトピー性皮膚疾患、自己免疫性肝炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、重症筋無力症、多発性硬化症、関節リウマチ、インスリン依存性糖尿病等の疾患に対して有効であることが報告されている。

## 【0008】

ところで、上記疾患では自己に有害な免疫現象が、病態を引き起こす抗原の提示を介して起きている。例えば、自己免疫疾患では、自己抗原若しくは自己抗原類似の外来抗原が、抗原提示細胞の 1 つである樹状細胞により免疫担当細胞に提示されることにより、自己抗原に対する免疫応答が惹起されて自己組織の破壊が起きていると考えられている（非特許文献 1）。

## 【0009】

又、炎症性疾患であるリウマチにおいても、患者の関節病変部位に抗原提示細胞である樹状細胞の集積がみとめられており、抗原の提示が発症、増悪に関与していると考えられている（非特許文献 2）。



## 【0010】

又、標的抗原を発現する細胞をT細胞が認識する際も、MHC (major histocompatibility complex; 主要組織適合(遺伝子)複合体)を介して行われるため、自己免疫疾患や炎症性疾患においても、抗原の提示が病変部位でのT細胞の活性化や組織傷害に関与していると考えられる(非特許文献3)。これらの事実から、自己抗原若しくは自己抗原類似の外来抗原の提示を阻害することにより、自己免疫疾患等の治療又は予防をすることができると考えられる。

## 【0011】

更に、抗原を提示する樹状細胞の成熟段階のちがいにより免疫寛容が誘導されることが報告されている。成熟樹状細胞が細胞障害性活性やサイトカイン産生能をもつエフェクターTリンパ球を誘導するのに対し、未熟樹状細胞は調節性又は抑制性T細胞を誘導し、免疫寛容の誘導・維持に大きな役割を担っていると考えられている(非特許文献4)。よって、抗原を提示する細胞(以下、抗原提示細胞と記す)の成熟を抑制すると未熟樹状細胞が増加し免疫寛容が誘導されることが考えられる。

## 【0012】

非特許文献5には、N-アルケニル基置換の2-アミノ-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンの合成が記載されているが、N-アルキル基置換の2-アミノ-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体についてもそれを用いた医薬についても記載されていない。

## 【0013】

また、特許文献1には置換されていてもよいアミノ基で置換されたアルキル基が置換した2-アミノ-7-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体が記載されている。

## 【0014】

【非特許文献1】ルドビックら「カレント オピニオン イン イムノロジー」2001年第13巻657頁(Ludewig, B. et al., Current Opinion in Immunology, vol. 13, p 657 (2001))

【非特許文献2】トーマスら「ジャーナル オブ ロイコサイト バイオロジー」1999年第66巻286頁(Thomas, R. et al., Journal of Leukocytes Biology, vol. 66, p 286 (1999))

【非特許文献3】免疫学イラストレイテッド(第5版), Roitt, I. et al., 多田富雄監訳, 南江堂(2000年), 128~131頁及び355~358頁

【非特許文献4】ラルフら「プロシーディングス オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンス」2002年第99巻351頁(Ralph, M. S. et al., Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 99, 351 (2002))

【非特許文献5】Allen, C. F. H. et al., J. Org. Chem., 24, p 796-801 (1959)

【特許文献1】国際公開第02/20495号パンフレット

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0015】

自己免疫疾患、アレルギー性疾患、組織炎症性疾患、及び臓器移植又は骨髄移植の拒絶反応等では抗原提示細胞による病態を引き起こす抗原の提示が関与しており、抗原提示分子の発現を阻害すること又は抗原を提示する細胞による抗原提示を修飾することにより、異常若しくは過剰な免疫応答を抑制できることが考えられるが、現在そのような作用を有する化合物は知られていない。

抗原提示は免疫系に特異的な機能であり、抗原提示阻害／修飾作用を特異的に阻害する物質は免疫系以外に対する作用、即ち、現在知られている免疫抑制剤で認められるような副作用を示さないと考えられる。

#### 【0016】

又、抗原を提示する樹状細胞の成熟を抑制すると、未熟樹状細胞が増加し免疫寛容が誘導されることが考えられるが、現在そのような作用を有する化合物は知られていない。

#### 【0017】

本発明の目的は、抗原の提示を阻害・修飾することにより、異常若しくは過剰な免疫応答を抑制し副作用の少ない免疫抑制剤又は免疫寛容誘導剤を提供することにある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0018】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を行なった結果、置換 2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体が抗原提示細胞による抗原提示を阻害し免疫抑制作用を有することを見出し、該化合物がリンパ球増殖応答を抑制することから免疫疾患の治療剤又は予防剤に適用できることを見出し、本発明を完成した。

#### 【0019】

又、該化合物は抗原提示に関与する抗原提示共役分子の発現を抑制することから、免疫寛容誘導剤として使用できることを見出し、本発明を完成した。該化合物は、リンパ腫細胞株細胞に対して細胞増殖阻害活性を有することから抗悪性腫瘍剤としても使用できることを見出し、本発明を完成した。

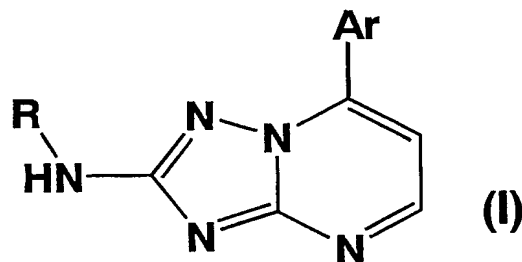
#### 【0020】

すなわち本発明は、以下の (1) ~ (19) に関する。

#### (1) 一般式 (I)

#### 【0021】

#### 【化1】



#### 【0022】

[式中、Arは置換基を有していてもよいフェニル基または1個のヘテロ原子を含有し置換基を有していてもよい5~6員の芳香族複素環基を示し、Rは、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、(C1~C6) アルコキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5~6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる置換基で置換されていてもよい(C1~C6) アルキル基、置換基で置換されていてもよい(C2~C7) アルコキシカルボニル基、同一若しくは異なった1~3個の置換基を有していてもよい(C1~C13) 脂肪族アシル基、N末が保護されていてもよいアミノ酸基または同一若しくは異なった1~3個の置換基を有していてもよい3~7員の環状アシル基を示す] で表される置換 2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、あるいはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

#### 【0023】

(2) 一般式 (I) の Ar が、ハロゲン基、水酸基、(C1~C6) アルキル基、シアノ基、ニトロ基、(C1~C6) アルコキシ基、ベンジルオキシ基、アミノ基、(C1~C7) アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群 (A) より選ばれる同

一若しくは異なった1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基, またはN, OおよびSから独立して選択される1個のヘテロ原子を含有し置換基群(A)より選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環基であり,

Rが, ハロゲノ基, 水酸基, (C1～C6) アルコキシル基, フェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5～6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい(C1～C6) アルキル基;

フェニル基, メトキシフェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5～6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい(C2～C7) アルコキシカルボニル基;

ハロゲノ基, 水酸基, オキシ基, (C1～C6) アルコキシル基, (C1～C7) アシル基, (C1～C7) アシルオキシ基, トリフルオロメチル基, トリフルオロメトキシ基, シアノ基, ニトロ基, (C1～C6) アルキルスルファニル基, ベンジルスルファニル基, アリールスルファニル基, (C1～C6) アルキルスルホニル基, アリールスルホニル基, (C1～C6) アルコキシカルボニル基, アミノ基, (C1～C6) アルキルアミノ基, ジ(C1～C6) アルキルアミノ基, (C1～C7) アシルアミノ基, (C1～C6) アルコキシカルボニルアミノ基, ベンジルオキシカルボニルアミノ基, フェニル基 {当該フェニル基は, ハロゲノ基, (C1～C6) アルキル基, トリフルオロメチル基, シアノ基, ニトロ基, (C1～C6) アルコキシル基, ベンジルオキシ基, アミノ基, ジ(C1～C6) アルキルアミノ基からなる置換基群から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい}, またはN, OおよびSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有し1～3個の(C1～C6) アルキル基で置換されていてもよい5～6員の飽和若しくは不飽和複素環, からなる置換基群から選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基を有していてもよい(C1～C13) 脂肪族アシル基;

N末が保護されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸基;

Z-CO- {Zは, (C1～C6) アルキル基, ハロゲノ基, 水酸基, オキシ基, トリフルオロメチル基, シアノ基, ニトロ基, (C1～C6) アルコキシル基, ベンジルオキシ基, (C1～C6) アルキルスルファニル基, (C1～C6) アルコキシカルボニル基, アミノ基, ジ(C1～C6) アルキルアミノ基, (C1～C7) アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群(B)より選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基またはN, OおよびSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有し置換基群(B)より選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の飽和若しくは不飽和複素環基を示す} で表される環状アシル基;

である上記(1)記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

#### 【0024】

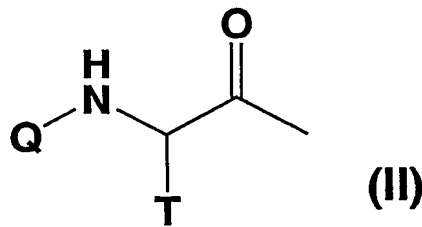
(3)一般式(I)のArが, フルオロ基, クロロ基, 水酸基, メトキシ基, エトキシ基, イソプロポキシ基, アミノ基, アセチルアミノ基, プロピオニルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群から選ばれる同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基, 無置換のチオフェン-2-イル基または無置換のチオフェン-3-イル基であり,

Rが, (C1～C6) アルキルスルファニル基, アリールスルファニル基, (C1～C6) アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基からなる置換基群から選ばれる1個の置換基を有していてもよい(C2～C4) 脂肪族アシル基;

または式(II)

#### 【0025】

## 【化2】



## 【0026】

[Tは水素原子, メチル基, エチル基, プロピル基またはイソプロピル基を示し, Qは水素原子, (C1~C7) アシル基または (C1~C6) アルコキシカルボニル基を示す] で表される  $\alpha$ -アミノ酸基;

である上記(2)記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

(4) 一般式(I)のArが, 3-メトキシフェニル基, 4-メトキシフェニル基若しくはチオフェン-2-イル基であり,

Rが, 3-メタンスルホニルプロピオニル基, 3-ベンゼンスルホニルプロピオニル基, 2-アミノプロピオニル基, 2-アミノブチリル基, 2-アミノ-3-メチルブチリル基, 2-アセチルアミノプロピオニル基, 2-アセチルアミノ-3-メチルブチリル基, 2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピオニル基若しくは2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブチリル基である上記(3)記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

## 【0027】

(5) Rが, (S)-2-アミノプロピオニル基, (S)-2-アミノブチリル基, (S)-2-アミノ-3-メチルブチリル基, (S)-2-アセチルアミノプロピオニル基, (S)-2-アセチルアミノ-3-メチルブチリル基, (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピオニル基若しくは(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブチリル基である上記(4)記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬。

(6) 一般式(I)で表される置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体が, 3-ベンゼンスルホニル-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) プロピオンアミド, 3-ベンゼンスルホニル-N-[7-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル] プロピオンアミド,

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) ブチルアミド,

(S)-2-アミノ-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) ブチルアミド,

若しくは(S)-2-アミノ-3-メチル-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) ブチルアミドである請求項1記載の医薬。

## 【0028】

(7) 上記(1)~(6)のいずれか1項に記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする抗原提示阻害剤。

(8) 上記(1)~(6)のいずれか1項に記載の置換2-アミノ-[1, 2, 4] トリ

アゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤あるいは免疫寛容誘導剤。

(9) 上記 (1) ~ (6) のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする移植拒絶反応あるいは移植片対宿主反応病の治療剤または予防剤。

【0029】

(10) 上記 (1) ~ (6) のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする自己免疫疾患の治療剤または予防剤。

(11) 上記 (1) ~ (6) のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする関節リウマチ, 多発性硬化症, 全身性エリテマトーデス, 円板状エリテマトーデス, シェーグレン症候群, クローン病, 潰瘍性大腸炎, 特発性血小板減少症, 再生不良性貧血, 自己免疫性肝炎, インスリン依存性糖尿病, 重症筋無力症, 多発性筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, 強直性脊椎炎, または慢性甲状腺炎の治療剤または予防剤。

(12) 上記 (1) ~ (6) のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とするアレルギー性疾患の治療剤または予防剤。

【0030】

(13) 上記 (1) ~ (6) のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とするアトピー性皮膚疾患, 花粉症, 接触性過敏症, 喘息, 乾癬, あるいはアナフィラキシーの治療剤または予防剤。

(14) 上記 (1) ~ (6) のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする炎症性疾患の治療剤または予防剤。

(15) 上記 (1) ~ (6) のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とするベーチェット病, 多発動脈炎, サルコイドシス, 糸球体腎炎, ネフローゼ症候群, 難治性血管炎, あるいはウェゲナー症候群の治療剤または予防剤。

【0031】

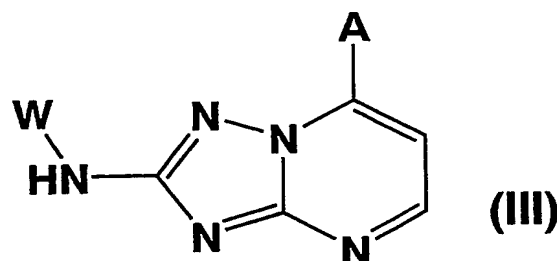
(16) 上記 (1) ~ (6) のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする細胞増殖抑制剤抗悪性腫瘍剤。

(17) 上記 (1) ~ (6) のいずれか 1 項に記載の置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, またはその医薬上許容される塩を有効成分とする抗悪性腫瘍剤。

(18) 一般式 (III)

【0032】

【化3】



【0033】

[式中、Aはハロゲン基、水酸基、(C1～C6)アルキル基、シアノ基、ニトロ基、(C1～C6)アルコキシル基、ベンジルオキシ基、アミノ基、(C1～C7)アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群(A)より選ばれる同一若しくは異なった1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基、または1個のヘテロ原子を含有し置換基群(A)より選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環基であり、

Wは、ハロゲン基、水酸基、(C1～C6)アルコキシル基、フェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5～6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい(C1～C6)アルキル基；

フェニル基、メトキシフェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5～6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい(C2～C7)アルコキシカルボニル基；

ハロゲン基、水酸基、オキシ基、(C1～C6)アルコキシル基、(C1～C7)アシル基、(C1～C7)アシルオキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、ニトロ基、(C1～C6)アルキルスルファニル基、ベンジルスルファニル基、アリールスルファニル基、(C1～C6)アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、(C1～C6)アルコキシカルボニル基、アミノ基、(C1～C6)アルキルアミノ基、ジ(C1～C6)アルキルアミノ基、(C1～C7)アシルアミノ基、(C1～C6)アルコキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、フェニル基 {当該フェニル基は、ハロゲン基、(C1～C6)アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C1～C6)アルコキシル基、ベンジルオキシ基、アミノ基、ジ(C1～C6)アルキルアミノ基からなる置換基群から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい}、またはN、OおよびSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有し1～3個の(C1～C6)アルキル基で置換されていてもよい5～6員の飽和若しくは不飽和複素環、からなる置換基群から選ばれる同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい(C1～C13)脂肪族アシル基；

N末が保護されていてもよい $\alpha$ -アミノ酸基；

Z-CO- {Zは、(C1～C6)アルキル基、ハロゲン基、水酸基、オキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C1～C6)アルコキシル基、ベンジルオキシ基、(C1～C6)アルキルスルファニル基、(C1～C6)アルコキシカルボニル基、アミノ基、ジ(C1～C6)アルキルアミノ基、(C1～C7)アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群(B)より選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基またはN、OおよびSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有し置換基群(B)より選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基で置換されていてもよい5～6員の飽和若しくは不飽和複素環基を示す}で表される環状アシル基；

を示す]で表される置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体、またはその医薬上許容される塩。

#### 【0034】

(19) 置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体が、3-ベンゼンスルホニル-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)プロピオンアミド、3-ベンゼンスルホニル-N-[7-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)プロピオンアミド、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ブチルアミド、(S)-2-アミノ-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ブチルアミド若しくは(S)-2-アミノ-3-メチル-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ブチルアミド、またはその医薬上許容される塩。

## 【発明の効果】

## 【0035】

本発明の一般式 (I) で表される置換 2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イルウレア誘導体, 又はそれらの医薬上許容される塩は, 抗原提示阻害作用及びリンパ球機能抑制作用を示し, 自己免疫疾患, 移植拒絶反応, 移植片対宿主反応, アレルギー疾患又は炎症性疾患の治療用若しくは予防用の医薬として有用である。又, 抗原提示に関与する共刺激分子の発現も抑制し, 免疫寛容誘導用の医薬としても有用である。

## 【0036】

更に, *in vitro* 及び *in vivo* における免疫抑制活性試験において優れた活性を示し, 臓器・骨髄移植における拒絶反応及び/又は移植片対宿主反応, 自己免疫疾患, アレルギー性疾患及び/又は炎症性疾患の予防薬及び/又は治療薬, 並びに移植臓器・移植骨髄の免疫寛容誘導剤として使用可能である。

加えて, 細胞増殖阻害作用も有し, 悪性腫瘍に対する治療用の医薬として使用し得る。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0037】

本発明の医薬は, 上記一般式 (I) [式中,  $A_r$  は置換基を有していてもよいフェニル基または 1 個のヘテロ原子を含有し置換基を有していてもよい 5~6 員の芳香族複素環基を示し,

$R$  はハロゲノ基, シアノ基, ニトロ基, 水酸基, ( $C1\sim C6$ ) アルコキシル基, ベンジルオキシ基, フェニル基および 1 個のヘテロ原子を含有する 5~6 員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる置換基で置換されていてもよい ( $C1\sim C6$ ) アルキル基, 置換基で置換されていてもよい ( $C2\sim C7$ ) アルコキシカルボニル基, 同一若しくは異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい ( $C1\sim C13$ ) 脂肪族アシル基,  $N$  末が保護されていてもよいアミノ酸基または同一若しくは異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 3~7 員の環状アシル基を示す] で表される置換 2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体, あるいはその医薬上許容される塩を有効成分とする。

## 【0038】

一般式 (I) の  $A_r$  における置換基として好ましくはハロゲノ基, 水酸基, ( $C1\sim C6$ ) アルキル基, シアノ基, ニトロ基, ( $C1\sim C6$ ) アルコキシル基, ベンジルオキシ基, アミノ基, ( $C1\sim C7$ ) アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群 ( $A$ ) より選ばれる同一または異なった 1~3 個の基等が挙げられる。

## 【0039】

一般式 (I) の  $R$  において, ( $C1\sim C6$ ) アルキル基の置換基としてはハロゲノ基, シアノ基, ニトロ基, 水酸基, ( $C1\sim C6$ ) アルコキシル基, ベンジルオキシ基, フェニル基および 1 個のヘテロ原子を含有する 5~6 員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる置換基等が挙げられ, 好ましくはハロゲノ基, 水酸基, ( $C1\sim C6$ ) アルコキシル基, フェニル基および 1 個のヘテロ原子を含有する 5~6 員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる 1 個の置換基等が挙げられる。

## 【0040】

一般式 (I) の  $R$  において, ( $C2\sim C7$ ) アルコキシカルボニル基の置換基として好ましくはフェニル基, メトキシフェニル基および 1 個のヘテロ原子を含有する 5~6 員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる 1 個の置換基等が挙げられる。

## 【0041】

一般式 (I) の  $R$  において, ( $C1\sim C13$ ) 脂肪族アシル基の置換基として好ましくはハロゲノ基, 水酸基, オキシ基, ( $C1\sim C6$ ) アルコキシル基, ( $C1\sim C7$ ) アシル基, ( $C1\sim C7$ ) アシルオキシ基, トリフルオロメチル基, トリフルオロメトキシ基, シアノ基, ニトロ基, ( $C1\sim C6$ ) アルキルスルファニル基, ベンジルスルファニル基, アリールスルファニル基, ( $C1\sim C6$ ) アルキルスルホニル基, アリールスルホニ

ル基, (C1~C6) アルコキシカルボニル基, アミノ基, (C1~C6) アルキルアミノ基, ジ(C1~C6) アルキルアミノ基, (C1~C7) アシルアミノ基, (C1~C6) アルコキシカルボニルアミノ基, ベンジルオキシカルボニルアミノ基, フェニル基 { 当該フェニル基は, ハロゲノ基, (C1~C6) アルキル基, トリフルオロメチル基, シアノ基, ニトロ基, (C1~C6) アルコキシル基, ベンジルオキシ基, アミノ基, ジ(C1~C6) アルキルアミノ基からなる置換基群から選ばれる 1~3 個の基で置換されていてもよい}, または N, O および S から独立して選択される 1~4 個のヘテロ原子を含有し 1~3 個の (C1~C6) アルキル基で置換されていてもよい 5~6 員の飽和若しくは不飽和複素環基, からなる置換基群から選ばれる同一若しくは異なった 1~3 個の置換基等が挙げられる。

#### 【0042】

一般式 (I) の R において, N 末が保護されていてもよいアミノ酸基としては, N 末が保護されていてもよい  $\alpha$ -アミノ酸基等が挙げられ, 好ましくは上記一般式 (II) [T は水素原子, メチル基, エチル基, プロピル基またはイソプロピル基を示し, Q は水素原子, (C1~C7) アシル基または (C1~C6) アルコキシカルボニル基を示す] で表される  $\alpha$ -アミノ酸基等である。

#### 【0043】

一般式 (I) の R において同一若しくは異なった 1~3 個の置換基を有していてもよい 3~7 員の環状アシル基とは, 好ましくは Z-CO- {Z は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい N, O および S から独立して選択される 1~4 個のヘテロ原子を含有する 5~6 員の飽和若しくは不飽和複素環基を示し, 該置換基として好ましくは (C1~C6) アルキル基, ハロゲノ基, 水酸基, オキシ基, トリフルオロメチル基, シアノ基, ニトロ基, (C1~C6) アルコキシル基, ベンジルオキシ基, (C1~C6) アルキルスルファニル基, (C1~C6) アルコキシカルボニル基, アミノ基, ジ(C1~C6) アルキルアミノ基, (C1~C7) アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群 (B) より選ばれる同一または異なった 1~3 個の置換基等が挙げられる} である。

#### 【0044】

本発明の医薬における一般式 (I) で表される化合物の Ar において 1 個のヘテロ原子を含有する 5~6 員の芳香族複素環基とは, 好ましくは N, O および S から独立して選択される 1 個のヘテロ原子を含有する 5~6 員の芳香族複素環基であり, 具体的にはフラン-2-イル基, フラン-3-イル基, チオフェン-2-イル基, チオフェン-3-イル基, ピリジン-2-イル基, ピリジン-3-イル基またはピリジン-4-イル基を挙げることができ, 好ましくはチオフェン-2-イル基, チオフェン-3-イル基, ピリジン-3-イル基またはピリジン-4-イル基であり, より好ましくはチオフェン-2-イル基またはチオフェン-3-イル基である。

#### 【0045】

本発明においてハロゲノ基とは, フルオロ基, クロロ基, プロモ基またはヨード基であり, 好ましくはフルオロ基またはクロロ基であり, より好ましくはフルオロ基である。

#### 【0046】

本発明において (C1~C6) アルキル基とは, 炭素数 1~6 個の直鎖, 分枝鎖または環状アルキル基を示し, 例えばメチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基, ブチル基, イソブチル基, tert-ブチル基, ペンチル基, イソペンチル基, 2-メチルブチル基, ネオペンチル基, 1-エチルプロピル基, ヘキシル基, 4-メチルペンチル基, 3-メチルペンチル基, 2-メチルペンチル基, 1-メチルペンチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基, 1, 1-ジメチルブチル基, 1, 2-ジメチルブチル基, 1, 3-ジメチルブチル基, 2, 3-ジメチルブチル基, 2-エチルブチル基, シクロプロピル基, シクロペンチル基およびシクロヘキシル基を挙げることができ, 好ましくはメチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基, ブチル基, イソブチル基または tert-ブチル基であり, より好ましくはメチル基, エチル基またはイソプロピル



基である。

【0047】

本発明において(C1~C6)アルコキシル基とは、前記(C1~C6)アルキル基が酸素原子に結合した基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、シクロプロポキシ基、シクロペンチルオキシ基またはシクロヘキシルオキシ基を挙げることができる。好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基またはtert-ブトキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基またはイソプロポキシ基である。

【0048】

本発明において(C2~C7)アルコキシカルボニル基とは、前記(C1~C6)アルコキシル基がカルボニル基(C=O)に結合した基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、4-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、1-メチルペンチルオキシカルボニル基、3,3-ジメチルブトキシカルボニル基、2,2-ジメチルブトキシカルボニル基、1,1-ジメチルブトキシカルボニル基、1,2-ジメチルブトキシカルボニル基、1,3-ジメチルブトキシカルボニル基、2,3-ジメチルブトキシカルボニル基、2-エチルブトキシカルボニル基、シクロプロポキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基またはシクロヘキシルオキシカルボニル基を挙げることができる。好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基またはtert-ブトキシカルボニル基であり、より好ましくはエトキシカルボニル基またはtert-ブトキシカルボニル基である。

【0049】

本発明の医薬に使用される一般式(I)で表される化合物のRにおいて(C1~C13)アシル基とは、ホルミル基または(C1~C12)アルキル基がカルボニル基(C=O)に結合した基であり、(C1~C12)アルキル基としては不飽和二重結合を含んでもよい炭素数1~12個の直鎖、分枝鎖または環状アルキル基が挙げられ、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-プロピルブチル基、4,4-ジメチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-プロピルペンチル基、2-エチルヘキシル基、5,5-ジメチルヘキシル基、ノニル基、3-メチルオクチル基、4-メチルオクチル基、5-メチルオクチル基、6-メチルオクチル基、1-プロピルヘキシル基、2-エチルヘプチル基、6,6-ジメチルヘプチル基、デシル基、1-メチルノニル基、3

ーメチルノニル基, 8-メチルノニル基, 3-エチルオクチル基, 3, 7-ジメチルオクチル基, 7, 7-ジメチルオクチル基, デシル基, ウンデシル基, ドデシル基, シクロプロピル基, シクロペンチル基, シクロヘキシル基, 4-メチルシクロヘキシル基, 2, 6-ジメチルシクロヘキシル基, 4, 4-ジメチルシクロヘキシル基, シクロヘプチル基, アダマンタン-1-イル基, アダマンタン-2-イル基, 7, 7-ジメチルビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル基, ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イルメチル基, 4, 7, 7-トリメチルビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イルメチル基, ビニル基, プロペニル基, 2-メチルプロペニル基またはシクロヘキサン-1-エニル基を挙げることができる。好ましくはメチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基, ブチル基, イソブチル基, tert-ブチル基, ペンチル基, イソペンチル基, ネオペンチル基, ヘキシル基, 4-メチルペンチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 5-メチルヘキシル基, 4, 4-ジメチルペンチル基, シクロペンチル基, シクロヘキシル基, ビニル基, プロペニル基または2-メチルプロペニル基であり, より好ましくはメチル基, エチル基, プロピル基, tert-ブチル基, イソペンチル基, 4-メチルペンチル基, ビニル基, プロペニル基または2-メチルプロペニル基である。

#### 【0050】

本発明において(C1~C7)アシル基とは, 上記一般式(I)で表される化合物のRにおける(C1~C13)アシル基の内, 炭素数1~7個のアシル基であり, 具体的に例えばホルミル基, アセチル基, プロピオニル基, ブチリル基, イソブチリル基, バレリル基, イソバレリル基, ピバロイル基, ヘキサノイル基, シクロプロピルカルボニル基, シクロペンチルカルボニル基またシクロヘキサンカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0051】

本発明において(C1~C7)アシルオキシ基とは, 前記(C1~C7)アシル基が酸素原子に結合した基であり, 例えばホルミルオキシ基, アセトキシ基, プロピオニルオキシ基, ブチリルオキシ基, イソブチリルオキシ基, バレリルオキシ基, イソバレリルオキシ基, ピバロイルオキシ基, ヘキサノイルオキシ基, シクロプロピルカルボニルオキシ基, シクロペンチルカルボニルオキシ基またはシクロヘキサンカルボニルオキシ基を挙げることができる。好ましくはアセトキシ基, プロピオニルオキシ基またはピバロイルオキシ基であり, より好ましくはアセトキシ基である。

#### 【0052】

本発明において(C1~C7)アシルアミノ基とは, 前記(C1~C7)アシル基が窒素原子に結合した基であり, 例えばホルミルアミノ基, アセチルアミノ基, プロピオニルアミノ基, ブチリルアミノ基, イソブチリルアミノ基, バレリルアミノ基, イソバレリルアミノ基, ピバロイルアミノ基, ヘキサノイルアミノ基, シクロプロピルカルボニルアミノ基, シクロペンチルカルボニルアミノ基またはシクロヘキサンカルボニルアミノ基を挙げることができる。好ましくはアセチルアミノ基, プロピオニルアミノ基またはピバロイルアミノ基であり, より好ましくはアセチルアミノ基である。

#### 【0053】

本発明において(C1~C6)アルキルスルファニル基としては, 前記(C1~C6)アルキル基が硫黄原子に結合した基であり, 例えばメチルスルファニル基, エチルスルファニル基, プロピルスルファニル基, イソプロピルスルファニル基, ブチルスルファニル基, イソブチルスルファニル基, tert-ブチルスルファニル基, ペンチルスルファニル基, イソペンチルスルファニル基, 2-メチルブチルスルファニル基, ネオペンチルスルファニル基, 1-エチルプロピルスルファニル基, ヘキシルスルファニル基, 4-メチルペンチルスルファニル基, 3-メチルペンチルスルファニル基, 2-メチルペンチルスルファニル基, 1-メチルペンチルスルファニル基, 3, 3-ジメチルブチルスルファニル基, 2, 2-ジメチルブチルスルファニル基, 1, 1-ジメチルブチルスルファニル基, 1, 2-ジメチルブチルスルファニル基, 1, 3-ジメチルブチルスルファニル基, 2, 3-ジメチルブチルスルファニル基, 2-エチルブチルスルファニル基, シクロプロピルスルファニル基, シクロペンチルスルファニル基またはシクロヘキシルスルファニル基

を挙げることができる。好ましくはメチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基、イソブチルスルファニル基またはtert-ブチルスルファニル基であり、より好ましくはメチルスルファニル基またはエチルスルファニル基である。

#### 【0054】

本発明においてアリールスルファニル基として好ましくは炭素数6～10の芳香族炭化水素基が硫黄原子に結合した基であり、例えばフェニルスルファニル基、トルエン-2-イルスルファニル基、トルエン-3-イルスルファニル基、トルエン-4-イルスルファニル基、ナフタレン-1-イルスルファニル基またはナフタレン-2-イルスルファニル基を挙げることができる。好ましくはフェニルスルファニル基、トルエン-3-イルスルファニル基またはトルエン-4-イルスルファニル基であり、より好ましくはフェニルスルファニル基である。

#### 【0055】

本発明において(C1～C6)アルキルスルホニル基とは、前記(C1～C6)アルキル基がスルホニル基に結合した基であり、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、2-メチルブチルスルホニル基、ネオペンチルスルホニル基、1-エチルプロピルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、4-メチルペンチルスルホニル基、3-メチルペンチルスルホニル基、2-メチルペンチルスルホニル基、1-メチルペンチルスルホニル基、3, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルブチルスルホニル基、1, 1-ジメチルブチルスルホニル基、1, 2-ジメチルブチルスルホニル基、1, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2-エチルブチルスルホニル基、シクロプロピルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基またはシクロヘキシルスルホニル基を挙げることができる。好ましくはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基またはtert-ブチルスルホニル基であり、より好ましくはメチルスルホニル基またはエチルスルホニル基である。

#### 【0056】

本発明においてアリールスルホニル基として好ましくは炭素数6～10の芳香族炭化水素基がスルホニル基に結合した基であり、例えばフェニルスルホニル基、トルエン-2-イルスルホニル基、トルエン-3-イルスルホニル基、トルエン-4-イルスルホニル基、ナフタレン-1-イルスルホニル基またはナフタレン-2-イルスルホニル基を挙げることができる。好ましくはフェニルスルホニル基、トルエン-3-イルスルホニル基またはトルエン-4-イルスルホニル基であり、より好ましくはフェニルスルホニル基である。

#### 【0057】

本発明において(C1～C6)アルキルアミノ基とは、前記(C1～C6)アルキル基が窒素原子に1個結合した基であり、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-エチルプロピルアミノ基、ヘキシルアミノ基、4-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロペンチルアミノ基またはシクロヘキシルアミノ基を挙げることができる。好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基またはtert-ブチルアミノ基であり、より好ましくはメチルアミノ基またはエチルアミノ基である。

## 【0058】

本発明においてジ(C1~C6)アルキルアミノ基とは、前記(C1~C6)アルキル基の同一の基が窒素原子に2個結合した基であり、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、ビス-(3,3-ジメチルブチル)アミノ基、ジシクロプロピルアミノ基、ジシクロペンチルアミノ基またはジシクロヘキシルアミノ基を挙げることができる。好ましくはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基またはジイソブチルアミノ基であり、より好ましくはジメチルアミノ基およびジエチルアミノ基である。

## 【0059】

本発明において(C2~C7)アルコキシカルボニルアミノ基とは、前記(C2~C7)アルコキシカルボニル基が窒素原子に結合した基であり、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基、イソペンチルオキシカルボニルアミノ基、2-メチルブトキシカルボニルアミノ基、ネオペンチルオキシカルボニルアミノ基、1-エチルプロポキシカルボニルアミノ基、ヘキシルオキシカルボニルアミノ基、4-メチルペンチルオキシカルボニルアミノ基、3-メチルペンチルオキシカルボニルアミノ基、2-メチルペンチルオキシカルボニルアミノ基、1-メチルペンチルオキシカルボニルアミノ基、3,3-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、2,2-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、1,1-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、1,2-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、1,3-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、2,3-ジメチルブトキシカルボニルアミノ基、2-エチルブトキシカルボニルアミノ基、シクロプロポキシカルボニルアミノ基、シクロペンチルオキシカルボニルアミノ基またはシクロヘキシルオキシカルボニルアミノ基を挙げることができる。好ましくはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基またはtert-ブトキシカルボニルアミノ基であり、より好ましくはエトキシカルボニルアミノ基またはtert-ブトキシカルボニルアミノ基である。

## 【0060】

本発明の医薬における一般式(I)で表される化合物のRにおける置換基においてN, OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5~6員の複素環基として好ましくは例えばテトラヒドロフラン-2-イル基, テトラヒドロピラン-2-イル基, テトラヒドロピラン-4-イル基, [1,3]ジオキサラン-2-イル基, [1,3]ジオキサラン-2-イル基, ピロリジン-1-イル基, ピペリジン-1-イル基, ピペリジン-4-イル基, アゼパン-1-イル基, モルホリン-4-イル基, チオモルホリン-4-イル基, オキサゾリジン-3-イル基, イソキサゾリジン-2-イル基, チアゾリジン-3-イル基, イミダゾリジン-1-イル基, ピペラジン-1-イル基等の飽和複素環基, またはジヒドロフラン-2-イル基, フラン-2-イル基, フラン-3-イル基, ジヒドロピラン-2-イル基, チオフエン-2-イル基, チオフエン-3-イル基, オキサゾール-5-イル基, イソキサゾール-5-イル基, チアゾール-5-イル基, ピロール-1-イル基, ピロール-2-イル基, プリジン-2-イル基, プリジン-3-イル基, プリジン-4-イル基, プリミジン-4-イル基, ピラジン-2-イル基, [1,3,5]トリアジン-2-イル基, イミダゾール-1-イル基, イミダゾール-2-イル基, イミダゾール-4-イル基, [1,2,4]トリアゾール-1-イル基, [1,2,4]トリアゾール-3-イル基, テトラゾール-1-イル基, テトラゾール-5-イル基等の不飽和複素環基を挙げることができる。

## 【0061】

一般式(I)中、Rが(C1~C13)脂肪族アシル基の置換基における上記複素環基

としては、テトラヒドロフラン-2-イル基、テトラヒドロピラン-4-イル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基またはピリジン-4-イル基がより好ましく、フラン-2-イル基、チオフェン-2-イル基またはピリジン-3-イル基が特に好ましい。

#### 【0062】

一般式(I)中、RがZ-CO-である環状アシル基の場合のZにおける上記複素環基としては、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、ジヒドロピラン-2-イル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピロール-2-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリミジン-4-イル基またはピラジン-2-イル基等の不飽和複素環基がより好ましく、フラン-2-イル基、ジヒドロピラン-2-イル基、チオフェン-2-イル基、ピロール-2-イル基またはピリジン-3-イル基が特に好ましい。

#### 【0063】

本発明の医薬における一般式(I)で表される化合物において、Arの具体例としては例えば、フェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、3-シアノフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、3-プロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、3-ブチルフェニル基、3-メトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、3-イソブトキシフェニル基、3-アミノフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、3-プロピオニルアミノフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-シアノフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-ブチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-イソブトキシフェニル基、4-アミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-プロピオニルアミノフェニル基、3,4-ジヒドロキシフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、ナフタレン-1-イル基、ナフタレン-2-イル基、フラン-2-イル基、5-メチルフラン-2-イル基、フラン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、5-メチルチオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、オキサゾール-5-イル基、イソキサゾール-5-イル基、チアゾール-5-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基またはピリジン-4-イル基等を挙げることができる。好ましくはフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-アミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-プロピオニルアミノフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基またはピリジン-4-イル基であり、より好ましくはフェニル基、4-メトキシフェニル基またはチオフェン-2-イル基である。

#### 【0064】

本発明の医薬における一般式(I)で表される化合物において、Rの具体例としては、好ましくはメチル基、エチル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、4-クロロ-2-メトキシベンゾイル基、フラン-2-イルカルボニル基、3-(フェニルスルホニル)プロピオニル基、(S)-2-アミノプロピオニル基、(S)-2-アミノブチリル基、(S)-2-アミノ-3-メチルブチリル基、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピオニル基、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノブチリル基または(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブチリル基であり、より好ましくは3-(フェニルスルホニル)プロピオニル基、(S)-2-アミノブチリル基、(S)-2-アミノ-3-メチルブチリル

基または (S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノブチリル基である。

【0065】

従って、本発明の医薬において一般式 (I) で表される置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体の具体的な化合物としては、上記の Ar と R の具体例を組み合わせて導き出される化合物が相当する。なお、これらに異性体が存在する場合には、各異性体及びその混合物も本発明に含まれる。即ち、光学異性体の場合は、ラセミ体、各光学異性体、及びその任意の割合の混合物も本発明に含まれる。そのような光学異性体は、通常の製造法、即ち光学活性な原料化合物を用いる合成または合成した化合物の光学分割法もしくは分離法により調製される。

【0066】

本発明の医薬における一般式 (I) で表される置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体としては、後記の表 6 に挙げる化合物が好ましく、3-ベンゼンスルホニル-N- (7-チオフエン-2-イル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) プロピオンアミド、3-ベンゼンスルホニル-N- [7- (4-メトキシフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル] プロピオンアミド、(S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-N- (7-チオフエン-2-イル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) ブチルアミド、(S) - 2-アミノ-N- (7-チオフエン-2-イル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) ブチルアミド若しくは (S) - 2-アミノ-3-メチル-N- (7-チオフエン-2-イル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) ブチルアミドが特に好ましい。

【0067】

本発明の医薬における [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体の医薬上許容される塩は、常法の造塩操作により調整され、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩等のその他の金属塩；アンモニウム塩等；モルホリン塩、エチレンジアミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩等の有機アミン塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；または、オルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩等を挙げることができる。好ましくはハロゲン化水素酸塩または有機酸塩である。

【0068】

本発明には、生体内における生理的条件（例えば、「医薬品の開発・第7巻 分子設計」、広川書店、1990年、163～198頁に記載されているような生理的条件）下、例えば酵素や胃酸等による、酸化反応、還元反応、加水分解反応等により本発明の医薬を生成するプロドラッグも含まれる。プロドラッグとしては例えば、通常の有機反応により製造可能な、活性化合物のアシル化体、アルキル化体、リン酸化体等が挙げられる。

【0069】

本発明には、前記置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体又はその医薬上許容される塩の水和物等の溶媒和物もすべて含まれる。

【0070】

又、本発明の医薬として使用され、下記の試験例に示すように抗原提示阻害活性を有する上記一般式 (I) で表される置換 2-アミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分とする抗原提示阻害剤も本発明に含まれる。

【0071】

更に本発明には、該置換 2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤も含まれる。

【0072】

本発明には、該置換 2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体、又はその医薬上許容される塩を有効成分とするリンパ球増殖阻害剤、細胞の分化・成熟阻害剤、免疫寛容誘導剤も含まれ、更に、移植拒絶反応又は移植片対宿主反応病の治療剤若しくは予防剤、自己免疫疾患治療剤又は予防剤、アレルギー性疾患治療剤または予防剤、炎症性疾患に対する治療剤または予防剤、抗悪性腫瘍剤も含まれる。

【0073】

本発明の抗原提示阻害物質は、移植における急性拒絶反応、移植片対宿主病、慢性拒絶反応の治療剤若しくは予防剤、免疫寛容の誘導等に使用できる。移植臓器は、骨髄、腎臓、肝臓、心臓、脾臓等いずれの臓器でも可能である。供与者宿主間の関係は、異種間移植、異系統間移植、血液不適合間移植等、いずれの場合でも可能である。癌治療、自己免疫疾患治療、遺伝子治療、再生医療等で用いられる骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植等の臓器移植に対して、免疫抑制、移植臓器の長期生着等を目的として使用できる。

【0074】

自己免疫疾患治療剤又は予防剤とは具体的に、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、シェーグレン症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少症、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、インスリン依存性糖尿病、重症筋無力症、多発性筋炎、強皮症、混合性結合組織病、強直性脊椎炎、または慢性甲状腺炎の治療剤若しくは予防剤が挙げられる。

【0075】

アレルギー性疾患治療剤及び予防剤とは具体的に、アトピー性皮膚疾患、花粉症、接触性過敏症、喘息、乾癬、またはアナフィラキシーの治療剤若しくは予防剤が挙げられる。

【0076】

炎症性疾患の治療剤若しくは予防剤とは具体的に、ベーチェット病、多発動脈炎、サルコイドーシス、糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、難治性血管炎、またはウェゲナー症候群の治療剤若しくは予防剤が挙げられる。

【0077】

抗悪性腫瘍剤とは具体的に、リンパ腫、白血病、脳腫瘍、肺癌、脾臓癌、胃癌、大腸癌等の悪性腫瘍治療剤が挙げられる。

【0078】

本発明の医薬はそのまま投与することも、若しくは医薬上許容できる担体と混合した薬学的組成物として投与することもできる。薬学的組成物の剤型はいかなるものでもよい。又、これらの製剤は治療上価値ある他の成分を含有してもよい。製剤注の本発明活性成分割合は、製剤全体に対して 1~100 重量%, 好ましくは 10~90% 程度である。

【0079】

本発明の医薬は経口、注射、直腸内投与、門脈内投与、臓器の灌流、臓器への局所投与等いずれの投与方法で投与してもよい。本発明の医薬の投与量は投与方法、適用症、患者の病態、年齢、体重等により異なるが、通常の投与量は 0.01mg~500mg/kg, 好ましくは 0.05mg~50mg/kg を 1 日 1 回又は数回に分けて投与してもよい。投与は 1 日若しくは連日行なうこともできるが、数日から数ヶ月の間において反復投与を行なってもよい。必要に応じて上記以外の投与方法、投与量、投与スケジュールを用いることができる。

【0080】

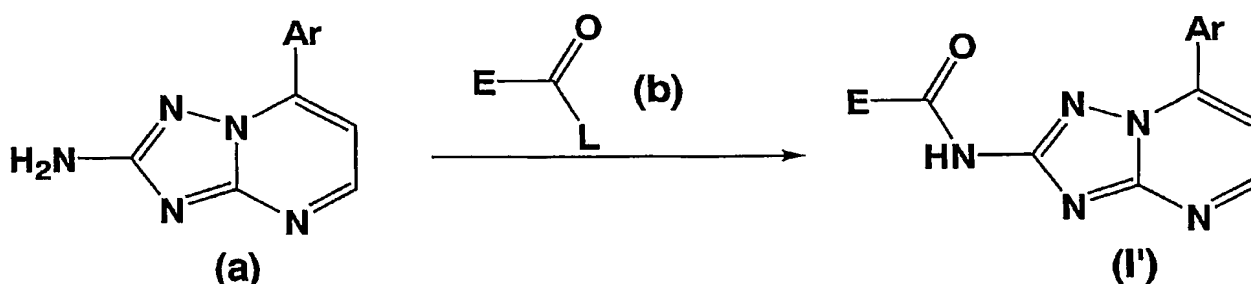
本発明における一般式 (I) で表される [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体は、R がアルキル基の場合、例えば、以下の反応式 C で示される方法等で得られ、R がアルコキシカルボニル基、脂肪族アシル基、アミノ酸基あるいは環状アシル基の場合、例えば、以下の反応式 A または反応式 B で示される方法等で得られる。以下の反

応式中, Ar は前記と同じ意味を表す。反応中の化合物は塩を形成していてもよく, 例えば前記の一般式 (I) で表される [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体 (以下, 化合物 (I)) の塩と同様のもの等が挙げられる。

【0081】

反応式 A

【化 4】



【0082】

[式中, E は ECO が置換基で置換されていてもよい (C2 ~ C7) アルコキシカルボニル基, 同一若しくは異なった 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい (C1 ~ C13) 脂肪族アシル基, N 末が保護されていてもよいアミノ酸基または同一若しくは異なった 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい 3 ~ 7 員の環状アシル基である基の残基を示し, L は脱離基を示す。]

脱離基としては, 例えば, ハロゲノ基, 4-ニトロフェノキシ基, ペンタフルオロフェノキシ基, ピリジン-2-イルスルファニル基, イミダゾール-1-イル基, アルコキシカルボニルオキシ基等が挙げられ, 好ましくはハロゲノ基である。

【0083】

化合物 (a) に化合物 (b) を反応させ, 化合物 (I') を得る。本反応は, 通常, 塩基の非存在下もしくは存在下で行われ, 好ましくは塩基の存在下で行われる。当該塩基としては, 例えば, 炭酸リチウム, 炭酸ナトリウム, 炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類, 炭酸水素リチウム, 炭酸水素ナトリウム, 炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩類, 水素化リチウム, 水素化ナトリウム, 水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類, 水酸化リチウム, 水酸化ナトリウム, 水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物類, リチウムメトキシド, ナトリウムメトキシド, ナトリウムエトキシド, カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類, プチルリチウム, *tert*-ブチルマグネシウムクロリド等のアルキル金属類, リチウムジイソプロピルアミド (LDA), リチウムビス (トリメチルシリル) アミド, ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド等の金属アミド類, トリエチルアミン, トリブチルアミン, ジイソプロピルエチルアミン, N-メチルモルホリン, ピリジン, 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン, N, N-ジメチルアニリン, N, N-ジエチルアニリン, 1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン, 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO), 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU) 等の有機アミン類等が挙げられ, 好ましくはアルカリ金属水素化物類, 金属アミド類または有機アミン類であり, より好ましくは水素化ナトリウム, リチウムビス (トリメチルシリル) アミド, ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンである。当該塩基の使用量は, 化合物 (a) に対して 0.5 ~ 5 モル当量であり, 好ましくは 1 ~ 2 モル当量である。化合物 (b) の使用量は, 化合物 (a) に対して 0.5 ~ 5 モル当量であり, 好ましくは 1 ~ 2 モル当量である。必要に応じて 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン等の反応触媒を触媒量加えて行ってもよい。

【0084】

本反応は, 溶媒の非存在下もしくは存在下で行われ, 好ましくは溶媒の存在下で行われる。当該溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが, 例えば, ヘキサン, ヘブ



タン、リグロイン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等のアミド類、1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン等のウレア類または上記溶媒の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素類、エーテル類またはウレア類であり、より好ましくは塩化メチレン、テトラヒドロフランまたは1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オンである。反応温度は通常-80~150℃、好ましくは10~50℃である。反応時間は通常10分~48時間である。

#### 【0085】

本反応は化合物(a)あるいは化合物(b)が水酸基あるいはアミノ基等の反応性基を有する場合、通常の反応で使用される保護基によって保護して行われるのが好ましい。化合物(b)が市販されている場合には市販品をそのまま用いてもよく、公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

#### 【0086】

特に上記化合物(b)のLがフッ素原子の場合、該化合物はLが水酸基である化合物から誘導することも可能である。使用されるフッ素化試薬としては、例えば、フッ化シアヌル、TFFH(tetramethylfluoroformamidinium hexafluorophosphate)、DAST(dimethylamino)sulfur trifluoride)等が挙げられ、好ましくはTFFHである。フッ素化試薬の使用量は、Gが水酸基である化合物に対して0.5~5モル当量であり、好ましくは1~2モル当量である。フッ素化反応は、塩基の非存在下もしくは存在下で行われ、好ましくは塩基の存在下で行われる。当該塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)等の有機アミン類等が挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンである。当該塩基の使用量はGが水酸基である化合物に対して0.5~5モル当量であり、好ましくは1~2モル当量である。

#### 【0087】

フッ素化反応は溶媒の非存在下もしくは存在下で行われ、好ましくは溶媒の存在下で行われる。当該溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等のアミド類、1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン等のウレア類または上記溶媒の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素類、エーテル類またはウレア類であり、より好ましくは塩化メチレン、テトラヒドロフランまたは1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オンである。反応温度は、通常-80~150℃、好ましくは10~50℃である。反応時間は通常10分~12時間である。Gが水酸基である化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。フッ素化反応で得られた化合物は常法に従い単離してもよいが、単離することなく反応液のまま次の反応に用いてもよい。

#### 【0088】

化合物 (b) の L がフッ素原子の場合、上記化合物 (a) との反応条件として、1～2 当量のアルカリ金属水素化物類または金属アミド類存在下、テトラヒドロフランまたは 1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン中、反応温度-10～50℃で行なうのが特に好ましい。

【0089】

また、上記化合物 (b) の L が塩素原子の場合、該化合物は L が水酸基である化合物から誘導することも可能である。使用される塩素化試薬としては、例えば、塩化チオニル、塩化オキザリル、塩化シアヌル等が挙げられ、好ましくは塩化オキザリルである。塩素化反応は、上記のフッ素化反応と同様な条件で行われ、好ましい反応条件も同様である。

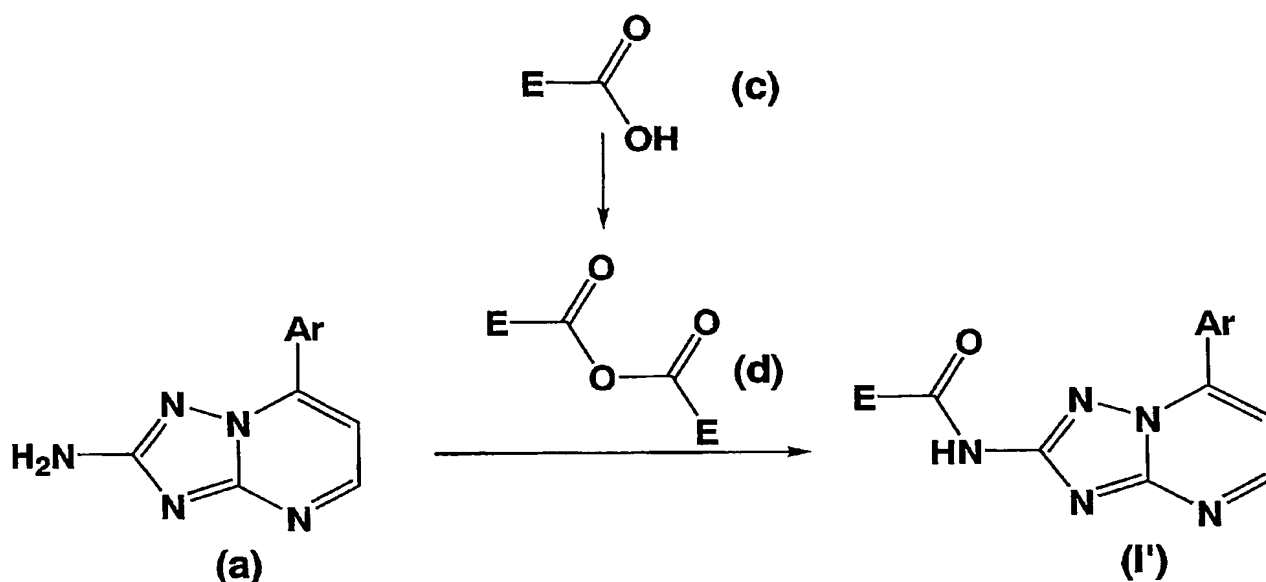
【0090】

化合物 (a) と化合物 (b) との反応は上記反応式 A で示した条件を適用し得る。

【0091】

反応式 B

【化5】



[式中、Eは上記反応式AにおけるEと同じ意味を表す]。

【0092】

化合物 (c) を脱水縮合剤により酸無水物 (d) に変換した後、化合物 (a) に反応させ置換 2-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体 (I') を得る製造法について説明する。使用し得る脱水縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド等が挙げられ、好ましくはジイソプロピルカルボジイミドである。脱水縮合剤の使用量は化合物 (c) に対して 0.3～0.8 モル当量であり、好ましくは 0.5 モル当量である。

【0093】

脱水縮合反応は溶媒の非存在下もしくは存在下で行われ、好ましくは溶媒の存在下で行われる。当該溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン等のウレア類または上記溶媒の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素類、エーテル類またはウレア類であり、より好ましくは塩化メチレン、テト

ラヒドロフランまたは 1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オンである。反応温度は通常  $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ , 好ましくは  $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は通常数分  $\sim 12$  時間である。化合物 (c) は市販されている場合には市販品をそのまま用いてもよく, 公知の方法またはこれに準じた方法等に従って調製してもよい。脱水縮合反応で得られた酸無水物 (d) は常法に従い単離してもよいが, 単離することなく反応液のまま次の反応に用いてもよい。

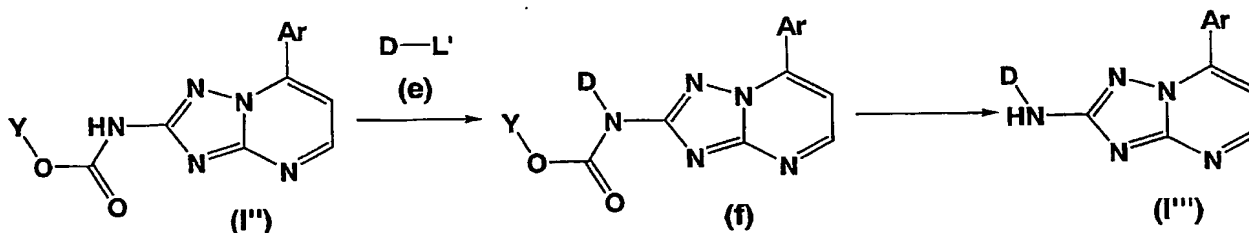
## 【0094】

化合物 (a) と上記方法で得られた酸無水物 (d) との反応において酸無水物 (d) の使用量は, 化合物 (a) に対して 0.5  $\sim$  4.0 モル当量であり, 好ましくは 1.0  $\sim$  3.0 モル当量である。本反応は溶媒の非存在下もしくは存在下で行われ, 好ましくは溶媒の存在下で行われる。当該溶媒としては上記反応式 A で示した溶媒を適用し得る。反応温度は通常室温  $\sim 150^{\circ}\text{C}$ , 好ましくは  $80 \sim 120^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は通常 1  $\sim 12$  時間である。本反応は化合物 (a) あるいは化合物 (c) が水酸基あるいはアミノ基等の反応性基を有する場合, 保護基によって保護されて行われる。

## 【0095】

反応式 C

## 【化 6】



## 【0096】

[式中, Dは置換基を有していてもよい (C1  $\sim$  C6) アルキル基を示し, L' は脱離基を示し, Yは置換基を有していてもよい (C1  $\sim$  C6) アルキル基を示す。]

該脱離基としては, 例えば, クロロ基, プロモ基, ヨード基, メタンスルホニルオキシ基, p-トルエンスルホニル基等が挙げられる。

## 【0097】

反応式 A または B 等でも得られる化合物 (I'') に化合物 (e) を反応させ, 化合物 (f) を得た後, 脱アルコキシカルボニル化反応により化合物 (I''') を得る。1 段階目の反応は通常塩基の存在下で行われ, 当該塩基としては, 例えば, 炭酸リチウム, 炭酸ナトリウム, 炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類, 炭酸水素リチウム, 炭酸水素ナトリウム, 炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩類, 水素化リチウム, 水素化ナトリウム, 水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類, 水酸化リチウム, 水酸化ナトリウム, 水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物類, リチウムメトキシド, ナトリウムメトキシド, ナトリウムエトキシド, カリウム tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類, プチルリチウム, tert-ブチルマグネシウムクロリド等のアルキル金属類, リチウムジイソプロピルアミド (LDA), リチウムビス (トリメチルシリル) アミド, ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド等の金属アミド類, トリエチルアミン, トリブチルアミン, ジイソプロピルエチルアミン, N-メチルモルホリン, ピリジン, 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン, N, N-ジメチルアニリン, N, N-ジエチルアニリン, 1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン, 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO), 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU) 等の有機アミン類等が挙げられ, 好ましくはアルカリ金属水素化物類または金属アミド類であり, より好ましくは水素化ナトリウムまたはリチウムビス (トリメチルシリル) アミドである。当該塩基の使用量は, 化合物 (I'') に対して 0.5  $\sim$  5 モル当量であり, 好ましくは 1  $\sim$  2 モル当量である。化合物 (e) の使用量は, 化

合物(I'')に対して0.5~5モル当量であり、好ましくは1~2モル当量である。

#### 【0098】

本反応は溶媒の非存在下もしくは存在下で行われ、好ましくは溶媒の存在下で行われる。当該溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等のアミド類、1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン等のウレア類または上記溶媒の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類またはウレア類であり、より好ましくはテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたは1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オンである。反応温度は、通常-80~150℃、好ましくは0~80℃である。反応時間は通常10分~48時間である。本1段階目の反応は化合物(I'')が水酸基あるいはアミノ基等の反応性基を有する場合には保護基によって保護されて行われるのが好ましい。化合物(e)は、市販されている場合には市販品をそのまま用いてもよく、公知の方法またはこれに準じた方法等に従って調製してもよい。

#### 【0099】

2段階目の反応は通常の脱アルコキシカルボニル化反応の条件によって行われる。本反応におけるYとして好ましくは例えば、tert-ブチル基またはベンジル基が挙げられ、tert-ブチル基の場合はトリフルオロ酢酸、塩酸等の酸によって行われ、Xがベンジル基の場合は水素雰囲気下パラジウム炭素等による還元反応によって行われる。

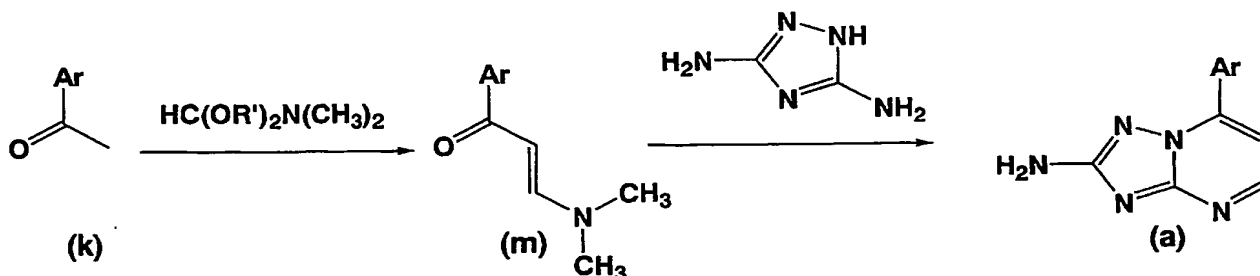
#### 【0100】

上記反応式AまたはBに使用される化合物(a)は、公知の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体を製造する方法、例えば、特開平04-099775号公報、米国特許第4444774号公報、レイターら「テトラヘドロン」ペルガモン・ジャーナルズ 1987年第43巻11号2497-2504頁(Reiter, J. et al., Tetrahedron, vol. 43, 2497-2504 (1987))等に記載の方法に準じて、以下の反応式Dに記載の方法により得られる。

#### 【0101】

反応式D

【化7】



[式中、Arは上記と同じ意味を示し、R'は(C1~C6)アルキル基を示す。]

#### 【0102】

アセトフェノン誘導体(k)とホルムアミドジメチルアセタール化合物を縮合させ、化合物(m)を得る。ホルムアミドジメチルアセタール化合物の使用量は、化合物(k)に対して0.5~5モル当量であり、好ましくは1~3モル当量である。本反応は、溶媒の非存在下もしくは存在下で行われる。当該溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム

、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類または上記溶媒の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類である。反応温度は通常80~200℃、好ましくは110~150℃である。反応時間は通常6~48時間である。化合物(k)およびホルムアミドジメチルアセタール化合物は、市販されている場合には市販品をそのまま用いてもよく、公知の方法またはこれに準じた方法等に従って調製してもよい。

#### 【0103】

次に、化合物(m)と3, 5-ジアミノ-1, 2, 4-トリアゾールを縮合し、化合物(a)を得る。本反応は、通常酸の非存在下もしくは存在下で行われ、好ましくは酸の存在下で行われる。当該酸としては、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸等のカルボン酸類、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、三フッ化ホウ素、四塩化チタン、四塩化スズ等のルイス酸等が挙げられ、好ましくはスルホン酸類である。当該酸の使用量は、化合物(m)に対して0.1モル当量~大過剰であり、好ましくは0.2~2モル当量である。3, 5-ジアミノ-1, 2, 4-トリアゾールの使用量は、化合物(m)に対して0.5~10モル当量であり、好ましくは1~4モル当量である。

#### 【0104】

本反応は溶媒の存在下で行われ、当該溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等のアミド類、1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン等のウレア類、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類または上記溶媒の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは芳香族炭化水素類である。反応温度は通常50~150℃、好ましくは80~120℃である。反応時間は通常10分~6時間である。

#### 【0105】

更に、必要に応じて一般式(I)で表される化合物におけるA<sub>r</sub>の置換基やRについて、公知の方法またはこれに準じた方法、例えば、エステル化反応、アミド化反応、加水分解反応、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、常法の脱保護反応等の反応により変換して製造することもできる。

#### 【0106】

前記の各製造方法において、生成物が遊離体で得られた場合はその塩に、また、塩で得られた場合は遊離体にそれぞれ常法に従って変換することができる。

#### 【0107】

前記の反応において置換基中にアミノ基、水酸基等の反応性基が含まれる場合の保護基としては、公知の方法(例えば、Greene, T. W. ら「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS」第二版, WILEY-INTERSCIENCE (米国)に記載の方法)が使用できる。

#### 【0108】

アミノ基の保護基としては、例えば、(C1~C7)アシル基、ベンゾイル基、(C2~C7)アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、フタロイル基等が挙げられる。

#### 【0109】

水酸基の保護基としては、例えば、(C1~C6)アルキル基、ベンジル基、(C1~C7)アシル基、ベンゾイル基、アルキル置換シリル基等が挙げられる。

## 【0110】

前記の各製造方法における各生成物は、公知の分離手段、例えば、蒸留、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離、精製することができる。

## 【0111】

本発明には、上記一般式 (I I I) [式中、Aはハロゲノ基、水酸基、(C1~C6)アルキル基、シアノ基、ニトロ基、(C1~C6)アルコキシル基、ベンジルオキシ基、アミノ基、(C1~C7)アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群(A)より選ばれる同一または異なった1~3個の基で置換されているフェニル基、もしくは1個のヘテロ原子を含有し置換基群(A)より選ばれる同一または異なった1~3個の置換基で置換されている5~6員の芳香族複素環基であり、

Wは、ハロゲノ基、水酸基、(C1~C6)アルコキシル基、フェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5~6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる1個の置換基で置換されている(C1~C6)アルキル基；

フェニル基、メトキシフェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5~6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる1個の置換基で置換されている(C2~C7)アルコキシカルボニル基；

ハロゲノ基、水酸基、オキシ基、(C1~C6)アルコキシル基、(C1~C7)アシル基、(C1~C7)アシルオキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、ニトロ基、(C1~C6)アルキルスルファニル基、ベンジルスルファニル基、アリールスルファニル基、(C1~C6)アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、(C1~C6)アルコキシカルボニル基、アミノ基、(C1~C6)アルキルアミノ基、ジ(C1~C6)アルキルアミノ基、(C1~C7)アシルアミノ基、(C1~C6)アルコキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、フェニル基 {当該フェニル基は、ハロゲノ基、(C1~C6)アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C1~C6)アルコキシル基、ベンジルオキシ基、アミノ基、ジ(C1~C6)アルキルアミノ基からなる置換基群から選ばれる1~3個の基で置換されている}、またはN、OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有し1~3個の(C1~C6)アルキル基で置換されている5~6員の飽和若しくは不飽和複素環、からなる置換基群から選ばれる同一または異なった1~3個の置換基を有している(C1~C13)脂肪族アシル基；

N末が保護されているα-アミノ酸基；

Z-CO- {Zは、(C1~C6)アルキル基、ハロゲノ基、水酸基、オキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、(C1~C6)アルコキシル基、ベンジルオキシ基、(C1~C6)アルキルスルファニル基、(C1~C6)アルコキシカルボニル基、アミノ基、ジ(C1~C6)アルキルアミノ基、(C1~C7)アシルアミノ基およびメチレンジオキシ基からなる置換基群(B)より選ばれる同一または異なった1~3個の置換基を有している芳香族炭化水素基またはN、OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有し置換基群(B)より選ばれる同一若しくは異なった1~3個の置換基で置換されている5~6員の飽和若しくは不飽和複素環基を示す}で表される環状アシル基；

を示す]で表される置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体、またはその医薬上許容される塩も含まれる。

## 【0112】

本発明の置換2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体として好ましい化合物としては、3-ベンゼンスルホニル-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)プロピオンアミド、3-ベンゼンスルホニル-N-[7-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル]プロピオンアミド、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ブチルアミド、(S)-2-アミノ-

N-(7-チオフェン-2-イル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) プチルアミド若しくは (S)-2-アミノ-3-メチル-N-(7-チオフェン-2-イル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) プチルアミド, またはその医薬上許容される塩が挙げられる。

【0113】

以下の試験例により本発明について更に説明する。

【0114】

試験例 1: T1 細胞 (ヒトリンパ腫細胞株 174 x CEM.) の MHC クラス I 発現に対する作用

96 穴平底マイクロプレートを用い, 400  $\mu$ M から公比ルート 10 で希釈した各濃度の被験化合物存在下, 10% 牛血清 (以下 FBS と記す; Irvine Scientific 社) を含む RPMI 1640 培地 (岩城硝子社) 中で  $5.7 \times 10^3$  個/200  $\mu$ L/ウェルの T1 細胞を, 5% 炭酸ガス含有の培養器中 37°C で 3 日間培養した。培養後, 細胞をフルオロイソチオシアネート標識マウス抗ヒト MHC クラス I モノクローナル抗体 (細胞株 W6/32 (ATCC No. CRL 1991) の産生抗体) で染色した。フローサイトメトリー FACSscan (BD 社) を用いて, 染色細胞の平均蛍光強度 (以下 MFI と記す) を測定し, これを MHC クラス I 分子発現量とした。下記の式 (1) より, MHC クラス I 分子の発現量を 20% 抑制する被験化合物濃度 (EC<sub>20</sub> 値) を算出し, 表 1 に示した。

【0115】

式 (1)

$$\text{MHC クラス I 発現抑制率 (\%)} = \left( 1 - \frac{E_{exp}}{C_{exp}} \right) \times 100$$

E<sub>exp</sub>: 被験化合物添加培養細胞の抗体染色後の MFI

C<sub>exp</sub>: 被験化合物非添加培養細胞の抗体染色後の MFI

【0116】

表 1

被験化合物 実施例番号	EC <sub>20</sub> ( $\mu$ M)	被験化合物 実施例番号	EC <sub>20</sub> ( $\mu$ M)
001	6.0	026	8.8
007	6.25	028	7.7
008	7.5	036	7.1
009	7.2	040	8.4
013	8.2	047	7.3
015	9.2	052	6.8
016	9.7	054	4.0
020	5.3	055	1.6
022	8.2	056	0.74

これらより、本発明化合物はT1細胞のMHCクラスI発現を抑制することが示された。

#### 【0117】

試験例2：ヒト末梢血由来樹状細胞のMHCクラスI分子発現に対する作用

比重遠心法を用いてヒト末梢血より単核球を分離し、マウス抗ヒトCD14抗体結合マイクロビーズ及び磁気細胞分離システム(Miltenyi Biotec社)を用いて、末梢血単核球よりCD14陽性細胞を分離した。分離されたCD14陽性細胞を、10%FBSを含むRPMI 1640培地に浮遊させ、 $1.0 \times 10^6$ 個/ウェルとなるよう6穴プレートに播種し、5%炭酸ガス含有の37℃培養器中で20分間培養した。培養後、接着性を持たず溶液中に浮遊する非接着細胞を除去した。これに、500U/mLのヒトリコンビナント顆粒球コロニー刺激因子(以下GM-CSFと記す; Anapure Bioscientific社)、50ng/mLのヒトリコンビナントインターロイキン4(以下IL-4と記す; Pepro Tech社)及び10%FBSを含むRPMI 1640を2mL/ウェル加え、5%炭酸ガス含有の37℃培養器中で培養した。接着性のあるCD14陽性細胞をGM-CSF, IL-4存在下で培養すると、CD14陽性細胞は非接着性の未成熟樹状細胞に分化する。7日間培養した後、非接着性の細胞を回収することにより未成熟樹状細胞を得た。6穴プレートを用いて、100U/mLのヒトリコンビナント腫瘍壊死因子- $\alpha$ (以下TNF- $\alpha$ と記す; Pepro Tech社)及び被験化合物を加えた10%FBSを含むRPMI 1640中、 $2.5 \times 10^5$ /ウェルの未成熟樹状細胞を3日間、5%炭酸ガス含有の37℃培養器中で培養した。TNF- $\alpha$ により樹状細胞は成熟するが、本試験では同時に被験化合物を作用させた。この成熟樹状細胞をフルオロイソチオシアネート標識マウス抗ヒトMHCクラスIモノクローナル抗体(細胞株W6/32(ATCC No. CRL1991)の産生抗体)で染色し、フローサイトメトリーによりMHCクラスI分子の高発現細胞数/全細胞数の率を測定した。下記の式(2)よりMHCクラスI分子高発現細胞数の減少率を算出し、50%減少を示す被験化合物の濃度(EC<sub>50</sub>値)を求め、表2に示した。

#### 【0118】

式(2)



$$\text{MHCクラスI分子高発現細胞数の減少率 (\%)} = \left( 1 - \frac{E_{exp}}{C_{exp}} \right) \times 100$$

$E_{exp}$ : (被験化合物添加培養細胞におけるMHCクラスI分子高発現細胞数) / (全細胞数)

$C_{exp}$ : (被験化合物非添加培養細胞におけるMHCクラスI分子高発現細胞数) / (全細胞数)

【0119】

表2

被験化合物 実施例番号	$EC_{20}$ ( $\mu M$ )
055	6.7
056	6.3

本発明化合物は、ヒト末梢血由来樹状細胞のMHCクラスI分子発現を抑制することが示された。

【0120】

試験例3: ヒト樹状細胞の同種異系T細胞増殖誘導能に対する作用

試験例2記載の方法と同様に、未成熟樹状細胞を被験化合物とTNF- $\alpha$ と共に3日間培養した。得られた樹状細胞 ( $2.5 \times 10^3$  個/ $50 \mu L$ /ウェル) をヒト異系T細胞 ( $2.0 \times 10^5$  個/ $150 \mu L$ /ウェル) と共に平底96穴プレート中で5日間、5%炭酸ガス含有の37℃培養器中で混合培養した。培養終了16時間前に、 $1 \mu Ci$ / $10 \mu L$ /ウェルの [ $^3H$ ] -チミジン (Amersham pharmacia biotech社) を添加した。培養終了後、セルハーベスター (Skatron instrument社) を用いガラスフィルター上に細胞を捕集し、乾燥後、シンチレーターACS-II (Amersham pharmacia biotech社) を加え、液体シンチレーションカウンターを用いて細胞に取り込まれた [ $^3H$ ] -チミジンの放射活性を測定した。下記の式(3)により、リンパ球のDNA合成抑制率を算出し、50%抑制を示す被験化合物の濃度 ( $IC_{50}$  値) を求め、結果を表3に示す。

【0121】

式(3)

$$\text{リンパ球のDNA合成抑制率 (\%)} = \left( 1 - \frac{E_{exp}}{C_{exp}} \right) \times 100$$

$E_{exp}$ : 被験化合物添加培養細胞の [ $^3H$ ] -チミジンの取込み量

$C_{exp}$ : 被験化合物非添加培養細胞の [ $^3H$ ] -チミジンの取込み量

【0122】

表3

被験化合物 実施例番号	EC <sub>20</sub> ( $\mu$ M)
028	24.1
044	27.5

本発明化合物は、樹状細胞のリンパ球増殖誘導能を抑制することが示された。

【0123】

試験例4：T1細胞（ヒトリンパ腫細胞株174xCEM.）に対する細胞障害作用

96穴平底マイクロプレートを用い、400 $\mu$ Mから公比ルート10で希釈した各濃度の被験化合物存在下、10%FBSを含むRPMI 1640培地中5.7 $\times 10^3$ 個/200 $\mu$ L/ウェルのT1細胞を、5%炭酸ガス含有の培養器中37℃で3日培養した。培養後、細胞障害を受けた細胞をプロポジウムイオダイトで染色した。フローサイトメトリFACScan（BD社）を用いて、全細胞数に対する染色細胞数の率からIC<sub>50</sub>を求め、これを細胞障害活性とした。結果を表4に示す。

【0124】

表4

被験化合物 実施例番号	EC <sub>20</sub> ( $\mu$ M)
029	1.3
030	14.1
051	3.2

これより本発明化合物はT1細胞に対して細胞障害作用を示し、抗細胞増殖阻害活性を有する。

【実施例】

【0125】

以下に、実施例、参考例および試験例を示し本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0126】

参考例001：7-チオフェン-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-2-イルアミンの合成

2-アセチルチオフェン（8.20g）およびN, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール（13.6mL）をキシレン（13mL）中130℃にて2日間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、さらにトルエンにて共沸した後、トルエン-ヘキサン混合溶媒にて結晶化して3-ジメチルアミノ-1-チオフェン-2-イルプロペノン（11.52g, 収率98%）を得た。

得られた3-ジメチルアミノ-1-チオフェン-2-イルプロペノン（10.78g）をトルエン（160mL）に溶解し、3, 5-ジアミノ-1, 2, 4-トリアゾール（14.15g）を加えて100℃にて攪拌した。10-カンファースルホン酸（13.82g）を加えた後、1.5時間加熱還流した。室温まで放冷した後、上清を除去した（デカント）。残渣を5%炭酸ナトリウム/10%エタノール水溶液、10%エタノール水、無

水エタノール、塩化メチレンの順で懸濁洗浄後、減圧下乾燥して標記化合物 (8.55 g, 収率 66%) を得た。

【0127】

参考例 002: 7-(4-ニトロフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イルアミンの合成

参考例 001 における 2-アセチルチオフェンの代わりに 4'-ニトロアセトフェノンを用い、参考例 001 と同様に N, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール存在下キシレン中加熱還流することにより、3-ジメチルアミノ-1-(4-ニトロフェニル)プロペノン (定量的) を得て、続いてトルエン中 10-カンファースルホン酸存在下、3, 5-ジアミノ-1, 2, 4-トリアゾールと反応させることにより、標記化合物 (収率 82%) を得た。

【0128】

参考例 003: 7-(4-アミノフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イルアミンの合成

参考例 002 で得られた 7-(4-ニトロフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イルアミン (62.0 mg) を酢酸 (0.8 mL) に懸濁し、塩化すず (II) 二水和物 (200 mg) および濃塩酸 (0.6 mL) を加えて室温にて一晚攪拌した。反応液を 6 M 水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、析出した沈殿物をろ取した。蒸留水、エタノール、塩化メチレンの順にて懸濁洗浄して、標記化合物 (42.3 mg, 収率 77%) を得た。

【0129】

参考例 004: 7-(4-アセチルアミノフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イルアミンの合成

参考例 003 で得られた 7-(4-アミノフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イルアミン (20.1 mg) をメタノール (2 mL) に懸濁し、無水酢酸 (16.9  $\mu$ L) を加えて一昼夜攪拌した。反応液に 5% 炭酸カリウム水溶液 (5 mL) を加えた後、遠心分離 (2000 rpm, 10 分間) した。上清を除き、沈殿物をエタノール、次に塩化メチレンにて懸濁洗浄して、標記化合物 (19.2 mg, 収率 81%) を得た。

【0130】

参考例 005: 7-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イルアミンの合成

参考例 001 における 2-アセチルチオフェンの代わりに 4'-メトキシアセトフェノンを用い、参考例 001 と同様に N, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール存在下キシレン中加熱還流することにより、3-ジメチルアミノ-1-(4-メトキシフェニル)プロペノン (収率 99%) を得て、続いてトルエン中 10-カンファースルホン酸存在下、3, 5-ジアミノ-1, 2, 4-トリアゾールと反応させることにより、標記化合物 (収率 61%) を得た。

【0131】

参考例 006: 7-(3-クロロフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イルアミンの合成

参考例 001 における 2-アセチルチオフェンの代わりに 3'-クロロアセトフェノンを用い、参考例 001 と同様に N, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール存在下キシレン中加熱還流することにより、3-ジメチルアミノ-1-(3-クロロフェニル)プロペノン (定量的) を得て、続いてトルエン中 10-カンファースルホン酸存在下、3, 5-ジアミノ-1, 2, 4-トリアゾールと反応させることにより、標記化合物 (収率 44%) を得た。

【0132】

参考例 007: 7-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イルアミンの合成

参考例 001 における 2-アセチルチオフエンの代わりにアセトフェノンを用い、参考例 001 と同様に N, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール存在下キシレン中加熱還流することにより、3-ジメチルアミノ-1-フェニルプロペノン (収率 41%) を得て、続いてトルエン中 10-カンファースルホン酸存在下、3, 5-ジアミノ-1, 2, 4-トリアゾールと反応させることにより、標記化合物 (収率 63%) を得た。

【0133】

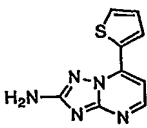
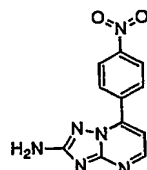
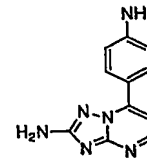
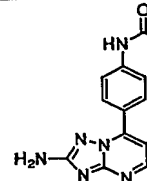
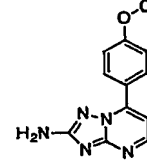
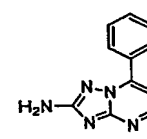
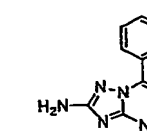
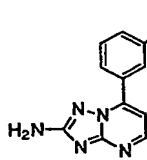
参考例 008: 7-(3-メトキシフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルアミンの合成

参考例 001 における 2-アセチルチオフエンの代わりに 3'-メトキシアセトフェノンを用い、参考例 001 と同様に N, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール存在下キシレン中加熱還流することにより、3-ジメチルアミノ-1-(3-メトキシフェニル)プロペノン (定量的) を得て、続いてトルエン中 10-カンファースルホン酸存在下、3, 5-ジアミノ-1, 2, 4-トリアゾールと反応させることにより、標記化合物 (収率 65%) を得た。

以下、参考例 001 ~ 008 の化合物の構造式および物理化学的データを表 5 に示す。

【0134】

表 5

参考例番号	構造式	物理化学データ
参考例 001		MS: $m/z$ 218 (M+H) <sup>+</sup> .
参考例 002		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): 6.57 (2H, brs), 7.36 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.30-8.60 (4H, overlapped), 8.61 (1H, d, J = 4.9 Hz).
参考例 003		MS: $m/z$ 227 (M+H) <sup>+</sup> .
参考例 004		MS: $m/z$ 269 (M+H) <sup>+</sup> .
参考例 005		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): 3.87 (3H, s), 6.45 (2H, brs), 7.10-7.22 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.20-8.32 (2H, m), 8.49 (1H, d, J = 4.6 Hz); MS: $m/z$ 242 (M+H) <sup>+</sup> .
参考例 006		MS: $m/z$ 246 (M+H) <sup>+</sup> .
参考例 007		MS: $m/z$ 212 (M+H) <sup>+</sup> .
参考例 008		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): 3.85 (3H, s), 6.48 (2H, brs), 7.19 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.7, 8.4 Hz), 7.68-7.80 (2H, overlapped), 8.54 (1H, d, J = 4.8 Hz); MS: $m/z$ 242 (M+H) <sup>+</sup> .

## 【0135】

実施例 001: N-メチルー7-チオフェン-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルアミンの合成 (反応式Cの例)

実施例 005の化合物 (69.4 mg, 0.22 mmol) をN, N-ジメチルホルム

アミド (1.6 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%パラフィン溶液, 17.6 mg, 0.44 mmol) およびヨウ化メチル (27.4  $\mu$ L, 0.44 mmol) を加えて室温にて1時間攪拌した。塩化メチレン (5 mL) にて希釈後, 0.4 M塩酸水および蒸留水にて洗浄した。有機層を減圧下濃縮後, 残渣にヘキサンを加え, 懸濁洗浄して淡褐色粉末 (59.0 mg) を得た。次いで, アニソール (40  $\mu$ L) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えて室温にて1時間攪拌し, 反応液を減圧下濃縮し, 得られた残渣をヘキサン, 5%炭酸カリウム水溶液, 蒸留水にて順に懸濁洗浄後, 減圧下乾燥して標記化合物 (31.0 mg, 収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm): 2.94 (3H, brd,  $J = 4.0$  Hz), 7.04 (1H, brq,  $J = 4.0$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J = 3.9, 5.0$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J = 1.1, 5.0$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz), 8.51 (1H, dd,  $J = 1.1, 3.9$  Hz)。

#### 【0136】

実施例005: 7-チオフエン- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成 (反応式Aの例)

参考例001の化合物 (234 mg, 1.08 mmol) をテトラヒドロフラン (12 mL) に懸濁し, ジ-tert-ブチルジカーボネート (306 mg, 1.40 mmol) およびヘキサメチルジシラザンリチウム塩 (1 Mテトラヒドロフラン溶液, 2 mL) を加え室温にて10分間攪拌した。塩化メチレン (40 mL) にて希釈後, 1 M塩酸水, 蒸留水, 5%炭酸カリウム水溶液, ついで飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し, 減圧下濃縮した。残渣をイソプロピルエーテル/塩化メチレン混合溶媒より結晶化して, 標記化合物 (340 mg, 収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm): 1.52 (9H, s), 7.43 (1H, dd,  $J = 3.9, 5.0$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.20 (1H, dd,  $J = 1.2, 5.0$  Hz), 8.63 (1H, dd,  $J = 1.2, 3.9$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 10.51 (1H, s)。

#### 【0137】

実施例022: 3-ベンゼンスルホニル-N- (7-チオフエン- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) プロピオニルアミドの合成 (反応式Aの例)

3- (フェニルスルホニル) プロピオン酸 (26.3 mg, 0.12 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し, 塩化オキザリル (10.5  $\mu$ L, 0.12 mmol) を加え室温にて1時間攪拌した。この反応液に, 参考例001の化合物 (21.7 mg, 0.10 mmol), ピリジン (24.3  $\mu$ L, 0.30 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (2.4 mg, 0.02 mmol) を加えて室温にて一晩攪拌した。反応液に蒸留水 (1 mL) および2 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え, 塩化メチレン (4 mL) にて抽出した。有機層を4 M塩酸 (3 mL)  $\times$  2, 蒸留水 (3 mL), 5%炭酸カリウム水溶液 (3 mL), 次いで蒸留水 (3 mL) にて洗浄後, 減圧下溶媒留去して, 標記化合物 (14.6 mg, 収率35%) を得た。

#### 【0138】

実施例028: 6, 6-ジメチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-カルボン酸N- (7-チオフエン-2-イル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) アミドの合成 (反応式Aの例)

6, 6-ジメチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-カルボン酸 (20.5 mg, 0.12 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し, 塩化オキザリル (10.5  $\mu$ L, 0.12 mmol) を加え室温にて1時間攪拌した。この反応液に, 参考例001の化合物 (21.7 mg, 0.10 mmol), ピリジン (24.3  $\mu$ L, 0.30 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (2.4 mg, 0.02 mmol) を加えて室温にて一晩攪拌した。反応液に蒸留水 (1 mL) および2 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え, 塩化メチレン (4 mL) にて抽出した。有機層を4 M塩酸 (3 mL)  $\times$  2, 蒸留水 (3 mL), 5%炭酸カリウム水溶液 (3 mL), 次いで

で蒸留水(3 mL)にて順次洗浄後、減圧下溶媒留去して、標記化合物(23.3 mg, 収率63%)を得た。

【0139】

実施例035: (2S)-2-メチル-1-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルカルバモイル)プロピルカルバミン酸tert-ブチルエステルの合成(反応式Aの例)

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン(21.7 mg, 0.10 mmol)およびTFFH(25.0 mg, 0.10 mmol)をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(34.8  $\mu$ L, 0.20 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌して酸フロリドを調製した。参考例001の化合物(21.7 mg, 0.10 mmol)をテトラヒドロフラン(1 mL)に懸濁し、ヘキサメチルジシラザンリチウム塩(1Mテトラヒドロフラン溶液, 0.2 mL)を加えて室温にて10分間攪拌した。この反応液に、先に調製した酸フロリド溶液を加えて室温にて15分間攪拌した。蒸留水(1 mL)を加えて1時間攪拌後、塩化メチレン(4 mL)およびメタノール(1 mL)にて希釈し、4M塩酸水溶液(3 mL $\times$ 2), 蒸留水(3 mL), 5%炭酸カリウム水溶液(3 mL $\times$ 2), ついで蒸留水(3 mL)の順にて洗浄した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物(14.8 mg, 収率36%)を得た。

【0140】

実施例040: ((S)-2-アミノ-3-メチル-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ブチルアミドの合成

実施例035の化合物(13.0 mg, 0.031 mmol)にアニソール(50  $\mu$ L)およびトリフロロ酢酸(1 mL)を加え、室温にて40分間攪拌した。反応液にメタノール(1.5 mL)を加え、減圧下濃縮した。1M塩酸水溶液(1 mL)およびメタノール(2 mL)を加えて、減圧下濃縮後、さらに蒸留水(3 mL)およびメタノール(2 mL)を加えて溶解した。減圧下メタノールを留去し、得られた水溶液を凍結乾燥して、標記化合物の塩酸塩(11.1 mg, 定量的)を得た。

【0141】

実施例044: (S)-2-アミノ-N-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ブチルアミドの合成

実施例047の化合物(15.7 mg, 0.039 mmol)にアニソール(100  $\mu$ L)およびトリフロロ酢酸(1 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、イソプロピルエーテルにて洗浄した。残渣を1M塩酸水溶液(1 mL)にて溶解後、再び減圧下濃縮した。蒸留水を加え、得られた水溶液を凍結乾燥して、標記化合物の塩酸塩(13.5 mg, 定量的)を得た。

【0142】

実施例047: (S)-[1-(7-チオフェン-2-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イルカルバモイル)プロピル]カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成(反応式Aの例)

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酪酸(40.6 mg, 0.20 mmol)およびTFFH(50.0 mg, 0.20 mmol)をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(69.7  $\mu$ L, 0.40 mmol)を加えて室温にて1時間攪拌し、酸フロリド溶液を調製した。参考例001の化合物(43.4 mg, 0.20 mmol)をテトラヒドロフラン(2 mL)に懸濁し、ヘキサメチルジシラザンリチウム塩(1Mテトラヒドロフラン溶液, 0.5 mL)を加えて室温にて10分間攪拌した。この反応液に、先に調製した酸フロリド溶液を加えて室温にて10分間攪拌した。N,N-ジメチルエチレンジアミン(44  $\mu$ L)を加えて1時間攪拌後、塩化メチレン(4 mL)およびメタノール(1 mL)にて希釈し、4M塩酸水溶液(3 mL $\times$ 2), 蒸留水(3 mL), 5%炭酸カリウム水溶液(3 mL $\times$ 2), ついで蒸留水(3 mL)の順にて洗浄した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物(23.6 mg, 収率29%)を得た。

## 【0143】

実施例051: フラン-2-カルボン酸 [7-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル] アミドの合成 (反応式Aの例)

参考例005の化合物 (96.5 mg, 0.40 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に懸濁し、ヘキサメチルジシラザンリチウム塩 (1Mテトラヒドロフラン溶液, 0.80 mL) を加えて室温にて5分間攪拌した。この溶液に、フラン-2-カルボンクロリド (40.0  $\mu$ L, 0.41 mmol) を加え、室温にて10分間攪拌した。反応液に、N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.08 mL) を加え、20分間攪拌後、塩化メチレン (12 mL) にて希釈した。4M塩酸水 (4 mL $\times$ 3), 5%炭酸カリウム水溶液 (4 mL), 蒸留水 (4 mL) の順にて洗浄した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をエタノールにて懸濁洗浄して、標記化合物 (72.3 mg, 収率54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm): 3.90 (3H, s), 6.73 (1H, dd,  $J = 1.7, 3.5$  Hz), 7.20 (2H, m), 7.59 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 7.60 (1H, m), 7.99 (2H, m), 8.38 (1H, m), 8.80 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 11.35 (1H, s).

## 【0144】

実施例054: 3-ベンゼンスルホニル-N-[7-(3-メトキシフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル] プロピオンアミドの合成 (反応式Bの例)

3-(フェニルスルホニル) プロピオン酸 (129 mg, 0.60 mmol) を塩化メチレン (2 mL) に懸濁し、ジイソプロピルカルボジイミド (47  $\mu$ L, 0.30 mmol) を加え室温にて30分間攪拌して、酸無水物を調製した。参考例8の化合物 (30.0 mg, 0.12 mmol) を1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン (0.6 mL) に溶解し、先に調製した酸無水物溶液を加えて、100 $^{\circ}\text{C}$ にて2.5時間攪拌した。反応液に蒸留水 (13 mL), 食塩 (0.5 g) および6M水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、遠心上清を除去した。残渣を、蒸留水 (10 mL $\times$ 2) および塩化メチレン (8 mL $\times$ 2) にて順次懸濁洗浄して、標記化合物 (19.2 mg, 収率37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 2.88 (2H, m), 3.63 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.87 (3H, s), 7.24 (1H, m), 7.5-8.0 (9H, overlapped), 8.82 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 11.17 (1H, brs).

## 【0145】

実施例056: 3-ベンゼンスルホニル-N-[7-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル] プロピオンアミドの合成 (反応式Bの例)

3-(フェニルスルホニル) プロピオン酸 (171.4 mg, 0.80 mmol) を塩化メチレン (3 mL) に懸濁し、ジイソプロピルカルボジイミド (62.6  $\mu$ L, 0.40 mmol) を加え室温にて30分間攪拌して、酸無水物を調製した。参考例005の化合物 (48.3 mg, 0.20 mmol) を1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン (0.8 mL) に溶解し、先に調製した酸無水物溶液を加えて、100 $^{\circ}\text{C}$ にて3時間攪拌した。反応液に蒸留水 (10 mL) を加え、遠心上清を除去した。残渣を5%炭酸カリウム水溶液 ( $\times$ 2), 蒸留水, 4M塩酸水 ( $\times$ 3), 次いで蒸留水にて順次懸濁洗浄後、さらにアセトンにて懸濁洗浄して、標記化合物 (25.2 mg, 収率29%) を得た。

## 【0146】

以下、前記の製造法や実施例に記載の方法および当業者にとって自明である方法を用いることにより合成した実施例001~060の化合物の構造式および物理化学的データを表6に示す。これらは、夫々に対応する原料および試薬類を使用して製造した。また、構造式中にアミノ基を有する化合物は、tert-ブトキシカルボニル基によってアミノ基が保護された原料を使用し、前記実施例040あるいは実施例044に記載の方法で脱保護することにより得た。

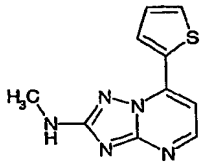
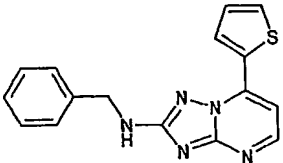
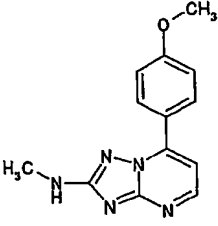
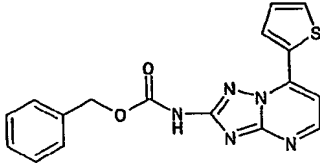
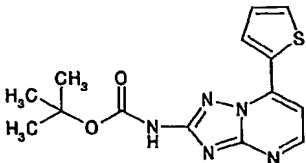
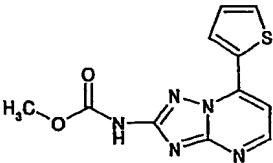
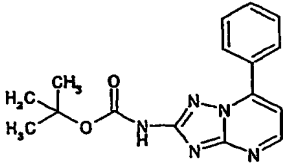
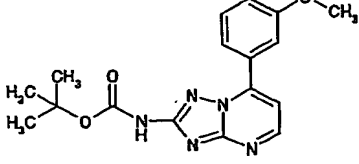


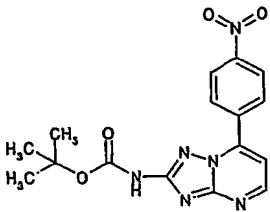
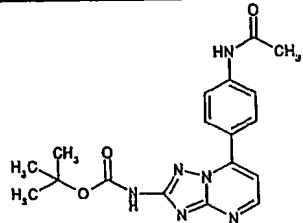
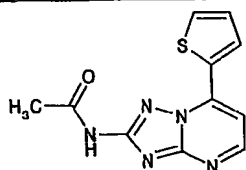
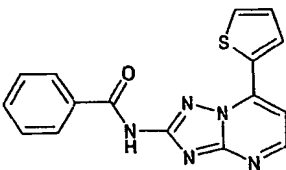
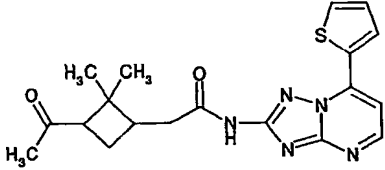
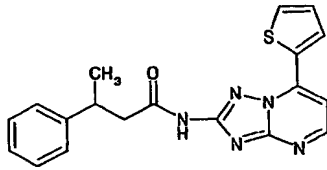
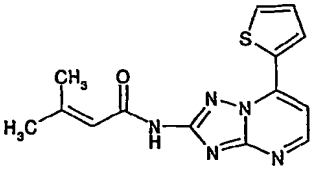
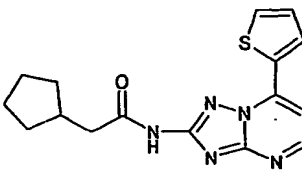
## 【0147】

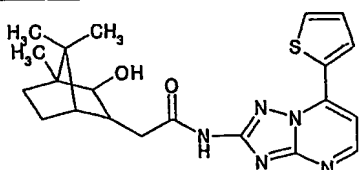
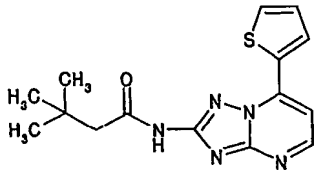
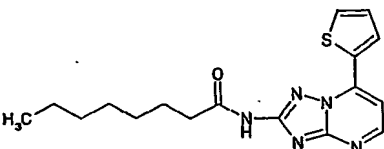
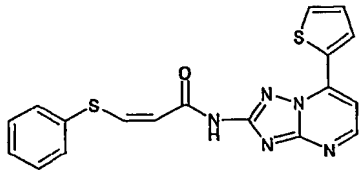
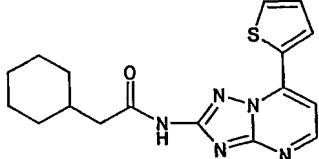
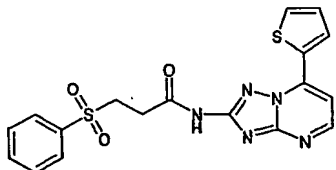
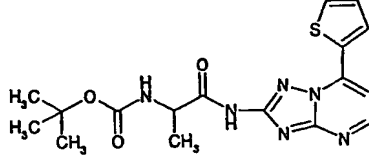
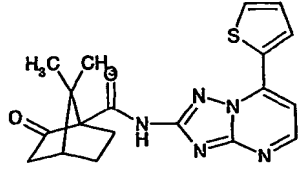
表中、絶対配置の項に「(S) -」「(R) -」あるいは「(S, S) -」の記載があるものは、化合物が光学活性体であり、それぞれ (S) - 体, (R) - 体あるいは (S, S) - 体であることを示す。塩の項に「HCl」の記載があるものは、化合物を塩酸塩として単離したことを示す。

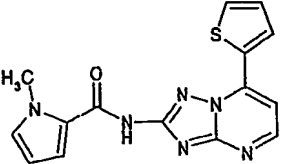
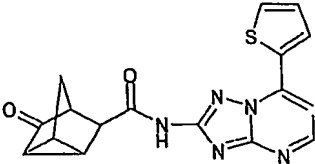
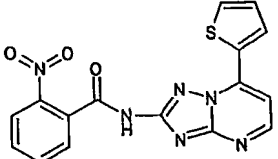
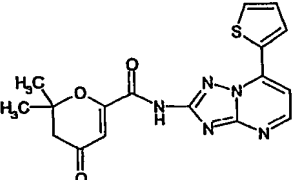
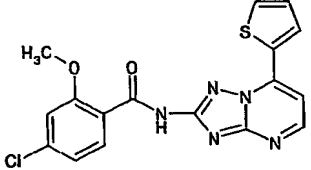
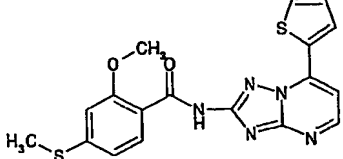
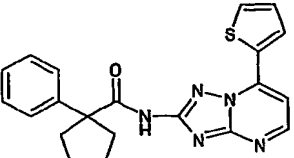
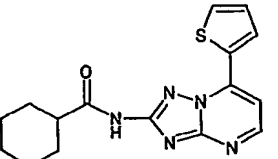
## 【0148】

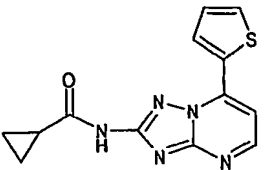
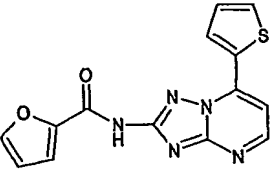
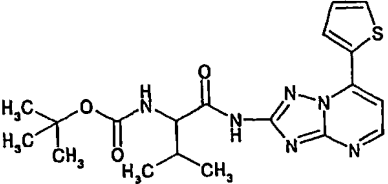
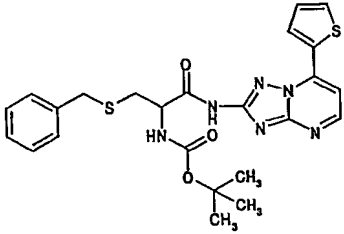
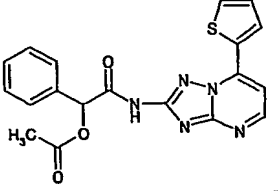
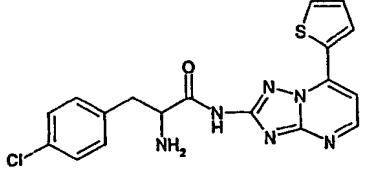
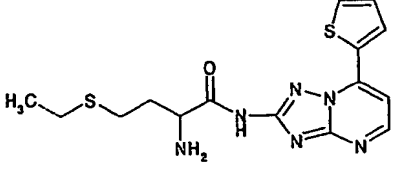
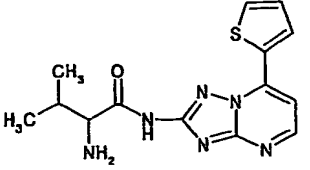
表 6

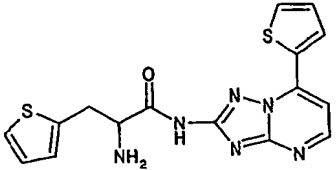
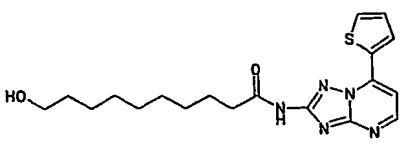
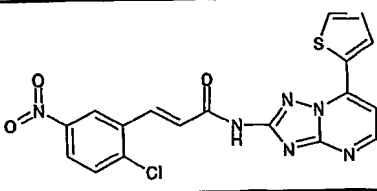
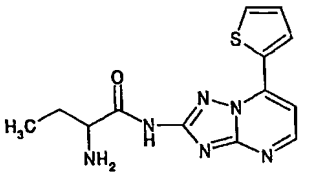
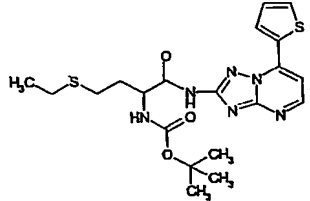
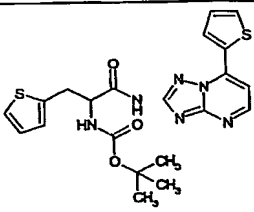
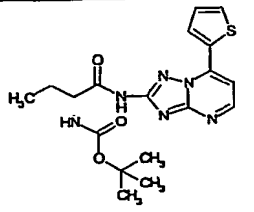
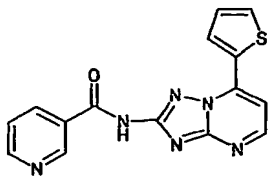
実施例 番号	構造式	絶対配置	塩	製造法	分子量	ESI-MS <i>m/z</i>
001				C	231.3	232
002				C	307.4	308
003				C	255.3	256
004				A	351.4	352
005				A	317.4	318
006				A	275.3	276
007				A	311.3	312
008				A	341.4	342

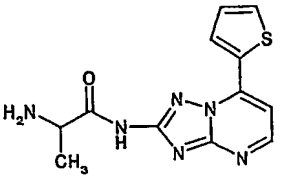
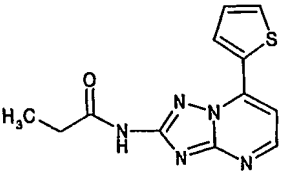
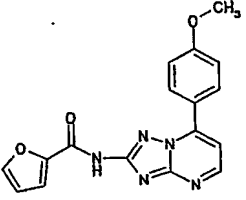
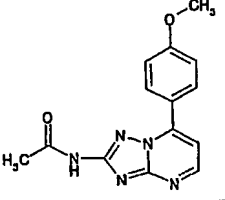
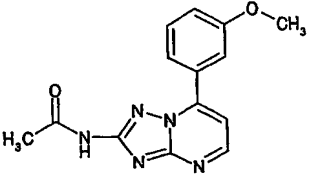
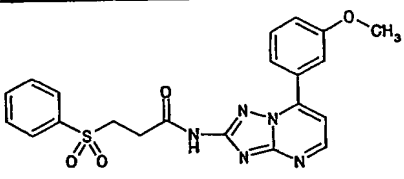
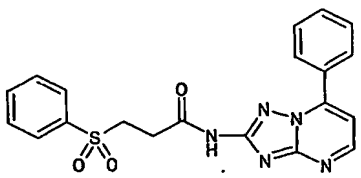
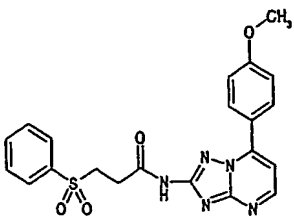
009				A	356.3	357
010				A	368.4	369
011				A	259.3	260
012				A	321.4	322
013				A	383.5	384
014				A	363.4	364
015				A	299.4	300
016				A	327.4	328

017				A	411.5	413
018				A	315.4	316
019				A	343.5	344
020				A	379.5	380
021				A	341.4	342
022				A	413.5	414
023		(R)-		A	388.5	389
024				A	381.5	382

025				A	324.4	325
026				A	351.4	352
027				A	366.4	367
028				A	369.4	370
029				A	385.8	387
030				A	397.5	398
031				A	389.5	390
032				A	327.4	328

033				A	285.3	286
034				A	311.3	312
035		(S)-		A	416.5	418
036		(S)-		A	510.6	512
037				A	393.4	394
038		(S)-	HCl	A	398.9	400
039			HCl	A	362.5	363
040		(S)-	HCl	A	316.4	317

041		(RS)-		A	370.5	371
042				A	387.5	389
043				A	426.8	428
044		(S)-	HCl	A	302.4	303
045				A	462.6	464
046				A	470.6	472
047		(S)-		A	402.5	403
048				A	322.4	323

049		(R)-	HCl	A	288.3	289
050				A	273.3	274
051				A	335.3	336
052				A	283.3	284
053				A	283.3	284
054				C	437.5	438
055				C	407.5	408
056				C	437.5	438



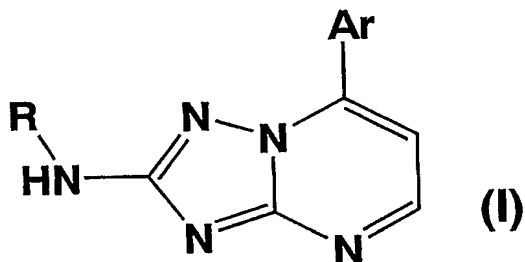
057		(S)-		A	410.5	411
058		(S)-		A	455.5	456
059		(S)-		A	440.5	442
060		(S)-	HCl	A	310.4	311

【書類名】要約書

【要約】

【課題】免疫抑制剤および免疫寛容誘導剤等として有用な新規な抗原提示阻害剤が要望されている。

【解決手段】下記一般式 (I) で表される [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体またはその医薬上許容される塩を提供する。



[式中、Arは置換基を有していてもよいフェニル基または1個のヘテロ原子を含有し置換基を有していてもよい5～6員の芳香族複素環基を示し、Rはハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、(C1～C6)アルコキシル基、ベンジルオキシ基、フェニル基および1個のヘテロ原子を含有する5～6員の芳香族複素環基からなる置換基群から選ばれる置換基で置換されていてもよい(C1～C6)アルキル基、置換基で置換されていてもよい(C2～C7)アルコキシカルボニル基、同一若しくは異なった1～3個の置換基を有していてもよい(C1～C13)脂肪族アシル基、N末が保護されていてもよいアミノ酸基または同一若しくは異なった1～3個の置換基を有していてもよい3～7員の環状アシル基を示す]

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-357143
受付番号	50301723054
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年10月20日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年10月17日

特願 2 0 0 3 - 3 5 7 1 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 4 0 8 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区富士見 1 丁目 1 1 番 2 号

氏 名

日本化薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**